

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 51

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

FRANCKHAUSER Jacqueline

née le 26 avril 1940 à Schirmeck (Bas-Rhin)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Strasbourg

Lauréate de la Faculté de Médecine de Strasbourg

A propos de l'évolution favorable
d'un cas de périartérite noueuse.

Président: M. J. STAHL, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968

No 51

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

FRANCKHAUSER Jacqueline

née le 26 avril 1940 à Schirmeck (Bas-Rhin)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Strasbourg

Lauréate de la Faculté de Médecine de Strasbourg

A propos de l'évolution favorable
d'un cas de périartérite noueuse.

Président: M. J. STAHL, Professeur

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	FONTAINE René
	CALLOT Jacques
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARON Claude	Histologie
BASSET René	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie Tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale.
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
KIRN André	Hygiène
JAHN Henri	Clinique Médicale B
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MM. PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture.

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre

Clinique Neurologique.

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime

Stomatologie

FRANK Robert

Stomatologie

KLOTZ Gilbert

O.R.L.

MEHL Jacques

Médecine Légale.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul

MM. KUHLMANN Daniel

FORSTER Emile

KUNTZMANN Jean

HOLLENDER Louis

MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max

MM. ROHMER Paul

BURGER Paul

SCHMID Frédérie

BENOIT Jacques

THIODET Jean

ROEDERER Jean

VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les imputer.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

A MA SOEUR

A MA GRAND'MERE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. STAHL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MEDICALE

DIRECTEUR DE LA CLINIQUE MEDICALE B

CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR

Qui nous fait le grand honneur de présider
notre Jury de thèse.

Il nous a toujours réservé un accueil bienveillant.
Son enseignement fécond constitue la base même de
notre formation médicale.

Qu'il veuille trouver dans ce travail qu'il a
inspiré, un faible témoignage de notre
reconnaissance et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H.JAHN

Qui, prodiguant sans relâche
conseils et encouragements, nous a
soutenu avec sollicitude et compréhension
dans l'élaboration de ce travail et nous
fait profiter sans cesse de sa riche
expérience clinique, et de sa vaste culture
médicale.

La sympathie et l'intérêt qu'il nous a tou-
jours témoignés, constitue pour nous le
meilleur des stimulants.

Qu'il soit assuré de notre vive gratitude,
de notre admiration sincère et de notre
fidèle attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BATZENSCHLAGER

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter en nous faisant l'honneur de juger ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ L.FINCKER

Qui a guidé nos premiers pas dans l'art difficile de la pratique médicale. La clarté de son enseignement a facilité notre initiation clinique.

Nous lui exprimons notre plus vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P.GAUTHIER-LAFAYE

CHEF DU DÉPARTEMENT D'ANESTHÉSIOLOGIE

Qui nous a amicalement accueilli dans son Service. Nous faisant profiter de sa longue expérience, de son enseignement, de ses judicieux conseils, il a su nous communiquer sa ferveur et son enthousiasme pour l'Anesthésiologie ; la confiance qu'il nous accorde nous est un encouragement permanent.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre vive admiration et de l'assurer de notre profonde reconnaissance.

AU DOCTEUR E.MERIAN

Qui a facilité la réalisation de ce travail en mettant à notre disposition ses observations cliniques et ses documents.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué au cours de notre Externat et pour l'intérêt qu'il nous a témoigné tout au long de nos études.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE

A TOUS CEUX
QUI NOUS ONT AIDE DANS L'ELABORATION
DE CETTE THESE.

P L A N

	<u>Pages</u>
I - INTRODUCTION	1
II - ETUDE DE L'OBSERVATION CLINIQUE	2
1) Histoire de la maladie	2
2) Examens complémentaires	10
A - Examens en vue du diagnostic	10
B - Examens en vue d'un bilan complet	20
3) Résumé	26
III - ETUDE DE LA PERIARTERITE NOUEUSE D'APRES LES DONNEES DE LA LITTERATURE	28
1) Historique	28
2) Généralités	29
3) Manifestations cliniques	30
A - Les signes généraux	31
B - L'atteinte viscérale et tissulaire	33
C - Les manifestations neurologiques	37
4) Examens biologiques	44
5) Considérations anatomo-pathologiques	46
A - Les lésions artérielles	46
B - Les lésions tissulaires et parenchymateuses	49
C - Rôle de la biopsie pour le diagnostic	50
6) Conceptions pathogéniques	51
7) Evolution de la périartérite noueuse	53
A - Evolution spontanée	53
B - Evolution traitée	55
IV - DISCUSSION DE L'OBSERVATION	59
1) Particularités symptomatiques	59
2) Intérêt des études histologiques	61
3) Considérations sur l'évolution	62
4) Interprétation du rôle du traitement	64
V - CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	I à VII

I.

INTRODUCTION

En 1866, KUSSMAUL et MAIER ont décrit une nouvelle entité anatomo-clinique dont ils ont donné la définition suivante : "Maladie spécifiquement artérielle (périartérite noueuse) jamais décrite, qui s'accompagne de Mal de Bright et de paralysie généralisée rapidement progressive" (°).

Depuis un siècle, de nombreux cas de périartérite noueuse ont été rapportés ; mais cette maladie suscite toujours un intérêt profond par les problèmes diagnostiques, anatomo-pathologiques, pathogéniques et thérapeutiques qu'elle soulève. Dans le présent travail, nous rapportons un cas inédit de périartérite noueuse étudié à la Clinique Médicale B. Cette observation illustre bien les problèmes cités ci-dessus et de plus, se singularise par une évolution favorable.

Après avoir relaté ce cas, nous étudierons les aspects cliniques de la Maladie de KUSSMAUL, tels qu'ils apparaissent dans les observations de la littérature ; nous discuterons également l'anatomie pathologique, l'évolution, afin d'établir une comparaison avec notre cas.

(°) Ueber eine bisher noch nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa) die mit Morbus Brighti und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht (Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1866).

II.

ETUDE DE L'OBSERVATION CLINIQUE1) HISTOIRE DE LA MALADIEA) Phase de début

L'histoire de la maladie de Mme Caroline R., âgée de 63 ans, remonte au mois de mai 1959. Jusqu'à cette date, cette femme, mariée sans enfants, s'était toujours activement occupée de son ménage. Elle voit alors s'installer une fatigue et elle ressent une lourdeur anormale dans son membre inférieur gauche. Elle constate aussi que sa jambe gauche est oedématisée. Cependant, elle s'inquiète peu, car ces symptômes vont s'amender spontanément.

Deux mois plus tard, la même jambe enfle à nouveau. En même temps, Mme R. est frappée par son teint jaune, par ses urines foncées et mousseuses. Il s'agit encore d'un épisode transitoire.

En novembre 1959 apparaissent des signes plus inquiétants. C'est alors que la malade se décide à voir son médecin. Elle souffre de céphalées tenaces et de douleurs musculaires diffuses. Les douleurs sont plus marquées au niveau de sa jambe et de son pied gauches. Intolérables, à type de crampes, parfois avec sensation de piqûres d'épingles, ces symptômes entravent le sommeil et gênent la malade dans ses mouvements. Des douleurs moins intenses se localisent aussi au pied droit et aux mains.

Le médecin pose le diagnostic d'affection rhumatismale. Un traitement antalgique n'entraîne aucune amélioration des douleurs. La malade reste

fatiguée et impotente.

Fin décembre s'installe une fièvre irrégulière, à maximum vespéral, rebelle aux traitements antibiotiques et aux antipyrétiques salicylés.

B) Phase d'état

Début du mois de janvier 1966 apparaissent des troubles moteurs ; on pratique alors une ponction lombaire, mais cet examen n'apporte aucun éclaircissement.

A la fin du mois de janvier 1960, les troubles moteurs s'aggravent pour constituer une véritable quadriplégie. Le 8 février 1960, la malade est hospitalisée à la Clinique Ste-Barbe de Strasbourg.

A l'admission on note :

- une importante altération de l'état général ; la malade est maigre, en cinq mois elle a perdu 13 kg. Elle frappe par son aspect pâle et par ses traits tirés. Signalons que la malade avait noté l'apparition d'un teint jaunâtre, cependant l'observation ne signale pas d'ictère.
- l'état fébrile persiste.
- les paralysies sont mises en rapport avec une atteinte du type polynévritique des membres inférieurs.
- l'amyotrophie est importante.

Divers examens complémentaires sont pratiqués à ce moment-là :

- la vitesse de sédimentation est accélérée (33/55).
- il existe une anémie normochrome (4.000.000 de globules rouges, 87 % d'hémoglobine).
- les tests hépatiques sont perturbés - la bilirubine n'est pas augmentée (6 mg/l.).

- l'électrophorèse des protéines montre un effondrement de la sérum-albumine (27 g/l.), une forte augmentation des gamma-globulines (17,2 g/l.).

Le diagnostic de polynévrite alcoolique est retenu.

Le traitement mis en oeuvre (vitamines B 6, B 12, B 1, corticoïdes) n'amène aucune amélioration. Le Docteur MERIAN, appelé en consultation, évoque le diagnostic de collagénose et demande une biopsie musculaire.

Celle-ci est pratiquée le 5 avril 1960. L'examen histologique montre des lésions artériolaires qui parlent en faveur d'une périartérite noueuse ; le diagnostic n'est toutefois pas affirmé (le complément de cet examen se trouve page 12).

Le traitement suivant est instauré :

- Delta-Cortisone 40 mg/jour,
- ACTH-retard,
- Chloroquine 0,30 g/jour.

Il est poursuivi pendant six semaines.

Au point de vue neurologique, il n'y a aucune amélioration. On décide, pour cette raison, de transférer Mme R. à la Clinique Médicale B, le 24.5.1960.

On fait à nouveau un bilan complet :

- l'état général est très altéré - la malade est pâle et maigre,
- il existe des oedèmes malléolaires bilatéraux,
- la quadriplégie est totale.

Voici ce qu'on note à l'examen neurologique :

- les pieds sont en varus équin ; il existe un important déficit moteur

dans les territoires du sciatique poplité externe et du sciatique poplité interne avec amyotrophie marquée ; les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. Il n'y a pas de signe de Babinski. Il n'y a aucun trouble de la sensibilité objective.

Le déficit moteur est également marqué au niveau des mains et l'atrophie des trois premiers interosseux, de l'éminence thénar et hypo-thénar réalise l'aspect typique de la main de singe.

Les extrémités distales des membres supérieurs sont animées d'un tremblement permanent. Il n'existe aucun déficit dans le domaine des nerfs crâniens. On ne note pas de troubles de la sensibilité superficielle et profonde. La paralysie flasque du type quadriplégique, l'amyotrophie, sont en faveur d'une atteinte périphérique ; on conclut à un syndrome polynévritique.

Malgré une baisse récente de la vision, signalée par la malade, l'examen ophtalmologique est normal.

Parmi les investigations notées dans l'observation, nous relevons les éléments suivants :

L'enquête anamnestique ne fournit que peu de renseignements:

- mariée, sans enfant, la malade a été ménopausée à l'âge de 42 ans,
- elle a été opérée d'un goître nodulaire en 1932,
- elle ne présente aucun antécédent allergique,
- seul fait intéressant : la malade se sait hypertendue artérielle depuis 1956.

L'examen physique montre un rythme cardiaque régulier , un éclat du deuxième bruit. Les pouls périphériques sont palpables à tous les niveaux ; la tension artérielle est élevée, mais très labile et varie d'un jour à l'autre (19/110 à l'admission).

L'auscultation pulmonaire révèle une expiration prolongée avec quelques rares sibilances.

Le foie est légèrement augmenté de volume.

La rate est percutable mais non palpable ; il n'y a pas d'adénopathie.

Il n'y a pas de nodules hypodermiques, pas de lésions cutanées spécifiques, mais il faut signaler au niveau des mollets une pigmentation brônâtre de la peau avec desquamation exagérée.

La vitesse de sédimentation est fortement accélérée : 25/53.

Le protéinogramme montre un abaissement important des albumines et une hyperglobulihémie (35 g/l.).

Les nombreux examens complémentaires (examen gynécologique , électrocardiogramme (p.21), électro-encéphalogramme) pratiqués pendant cette période n'ont pas apporté d'arguments en faveur d'une autre maladie.

Aussi, le diagnostic de périartérite noueuse, fortement suspecté d'après la biopsie, est-il maintenu et le traitement aux corticoïdes associé aux antimalariques est continué.

Pour le syndrome neurologique on adjoint un traitement vitaminé et une physiothérapie intensive.

Le 5 juillet 1960, une nouvelle biopsie musculaire est pratiquée. Cette fois-ci, le diagnostic de périartérite noueuse peut être affirmé à la suite de la constatation de lésions typiques.

C) Phase d'amélioration

Après trois mois de traitement, à partir du mois d'août 1960, s'amorcent les premiers signes d'une amélioration : les douleurs s'apaisent, l'état général se rétablit lentement, la vitesse de sédimentation se normalise (2/6). De même, au point de vue neurologique, les signes d'une récupération s'ébauchent.

En septembre 1960, la delta-cortisone est abaissée à 15 mg/jour et après une interruption pendant tout le mois de novembre, Mme R. reçoit un traitement d'entretien (5 mg de cortisone par jour) qui sera poursuivi jusqu'en 1963.

En janvier 1961, la chloroquine est arrêtée ; l'ACTH-retard est poursuivi par cures discontinues.

Au printemps 1961, la malade va nettement mieux. Son poids a augmenté de huit kilos. Elle reprend une activité physique modérée. Elle s'éduque à marcher. Elle peut s'alimenter seule. Les réflexes ostéotendineux restent encore abolis.

Cette amélioration est entrecoupée de temps en temps d'épisodes douloureux et de poussées d'oedèmes transitoires.

Par suite du contexte social (veuve sans enfant), Mme R. est transférée, le 19 juillet 1961, à l'Hôpital d'Obernai où sera poursuivi le traitement d'entretien tel qu'il a été mentionné plus haut.

La figure 1 schématise l'évolution de la maladie durant toute cette phase initiale aiguë.

Pendant l'été et l'automne 1961, la malade fait encore des progrès, elle marche seule et ne se plaint plus d'aucune douleur. Pourtant, la

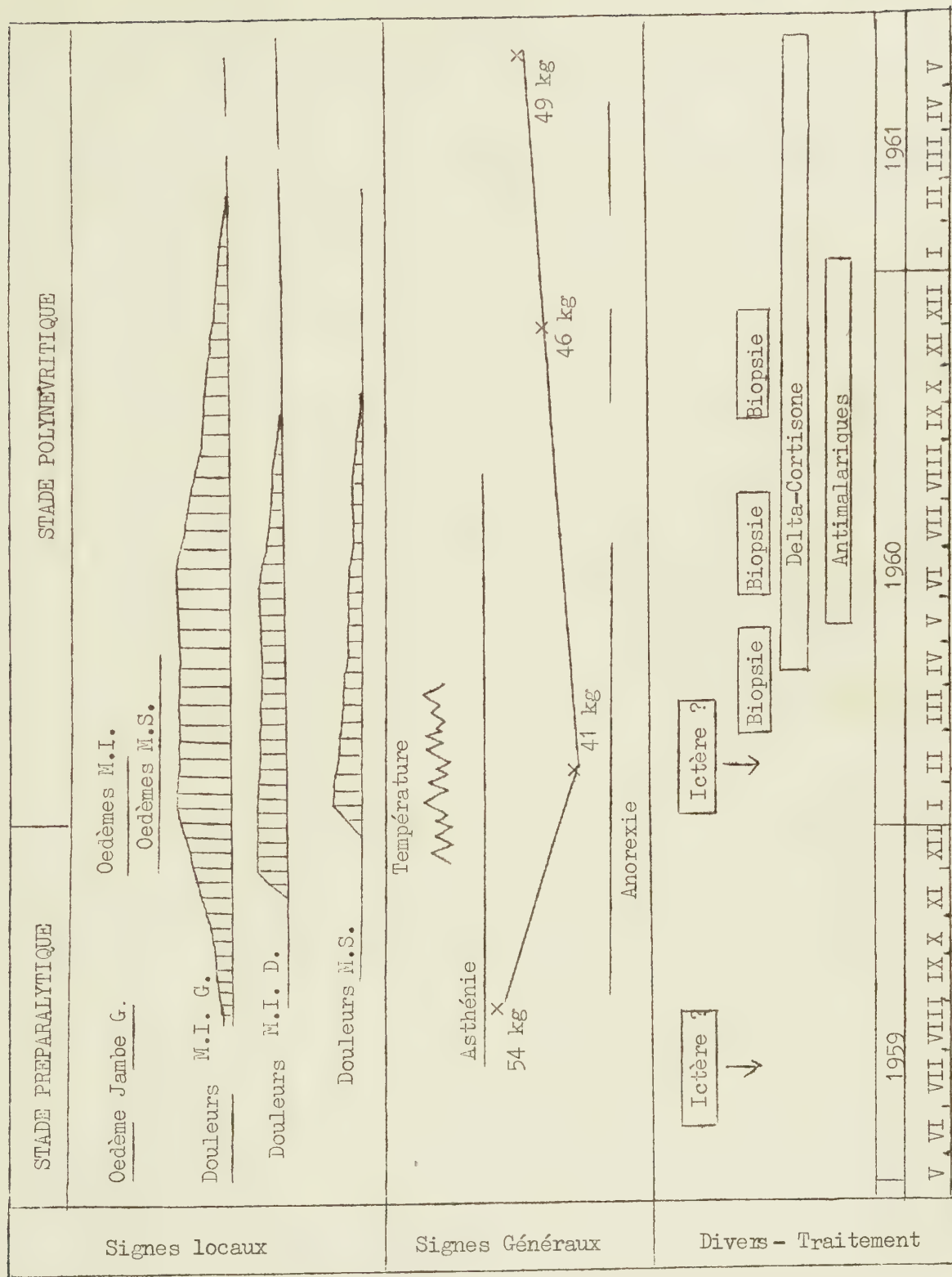


Figure I

rémission ne devait pas encore être complète, car en décembre 1961 survient un épisode fébrile :

- la température de la malade s'élève brutalement à 40°; elle présente une oligurie, des vomissements biliaires et se plaint de quelques douleurs abdominales vagues. Mais en quelques jours, la fièvre régresse spontanément. Comme la malade signale depuis quelques temps une sensation d'engourdissement au niveau des mains et des pieds, une rechute est à craindre. C'est pourquoi, elle est à nouveau admise pour contrôle à la Clinique Médicale B du 8 janvier 1962 au 12 février 1962.

L'examen cependant ne montre rien de particulier en dehors d'une tension artérielle toujours élevée et d'une abolition des réflexes achilléens. La vitesse de sédimentation et le protéinogramme ne sont pas en faveur d'une rechute véritable, cependant la prudence reste de mise et le traitement d'entretien est maintenu pendant plusieurs mois. La malade est transférée dans une maison de retraite où elle est depuis, régulièrement suivie par le Docteur MERIAN.

Huit ans après le début de la maladie - octobre 1967 - Mme R. se porte bien. Son état général est tout à fait satisfaisant. De temps en temps, elle éprouve des paresthésies au niveau des mains et des pieds et des douleurs au niveau de la cheville gauche.

Elle signale quelques difficultés à la marche.

L'examen neurologique montre :

- la persistance d'une légère amyotrophie au niveau de l'éminence hypo-
thénar gauche,
- une discrète paralysie des extenseurs des gros orteils,
- une abolition des réflexes achilléens.

La malade présente donc des signes neurologiques minimes en comparaison du tableau quadriplégique initial.

L'examen somatique est normal, en dehors d'une pression artérielle toujours élevée (17/10).

Un examen du fond d'oeil, une radiographie thoracique, un électrocardiogramme n'ont pas montré de changement depuis 1962.

2) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Nous exposerons les examens complémentaires sous deux rubriques :

- d'une part, les examens qui ont une importance pour le diagnostic de la maladie et qui permettent de suivre son évolution.
- d'autre part, les investigations qui complètent utilement le bilan.

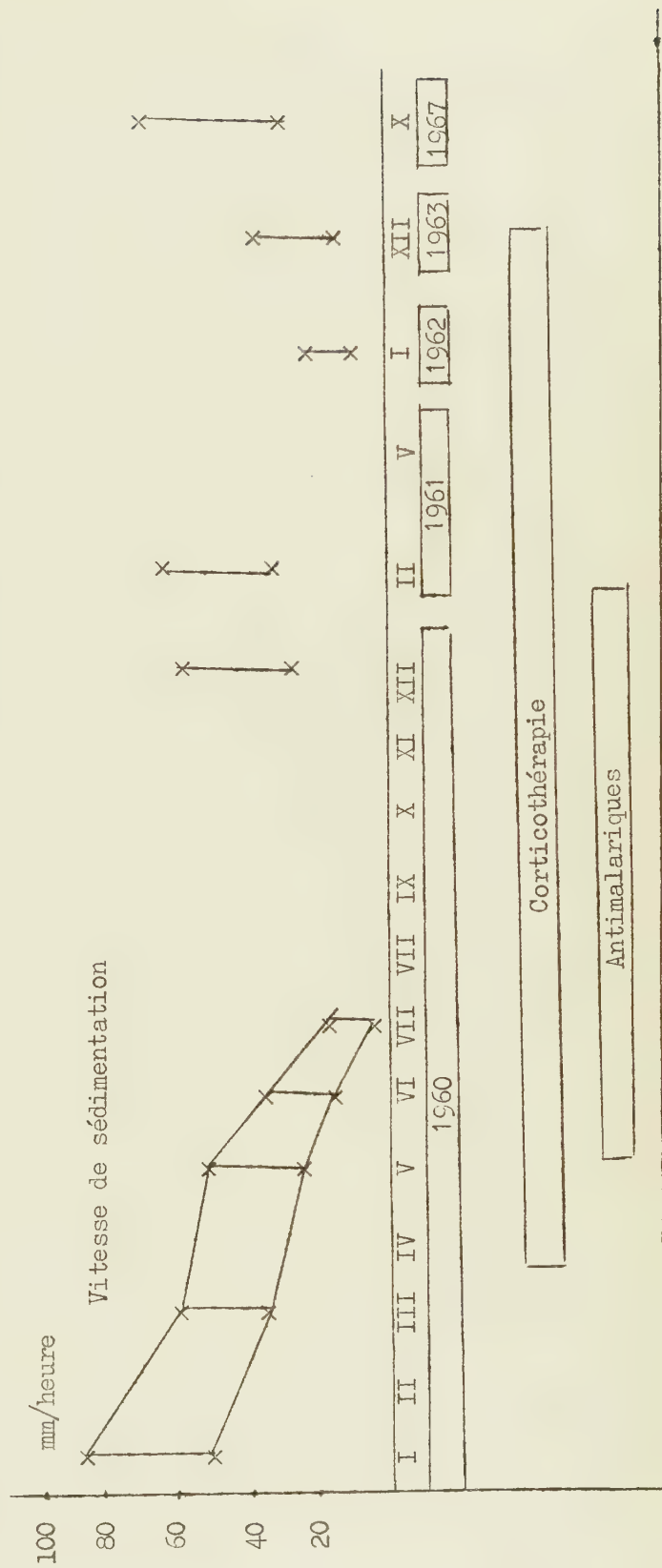
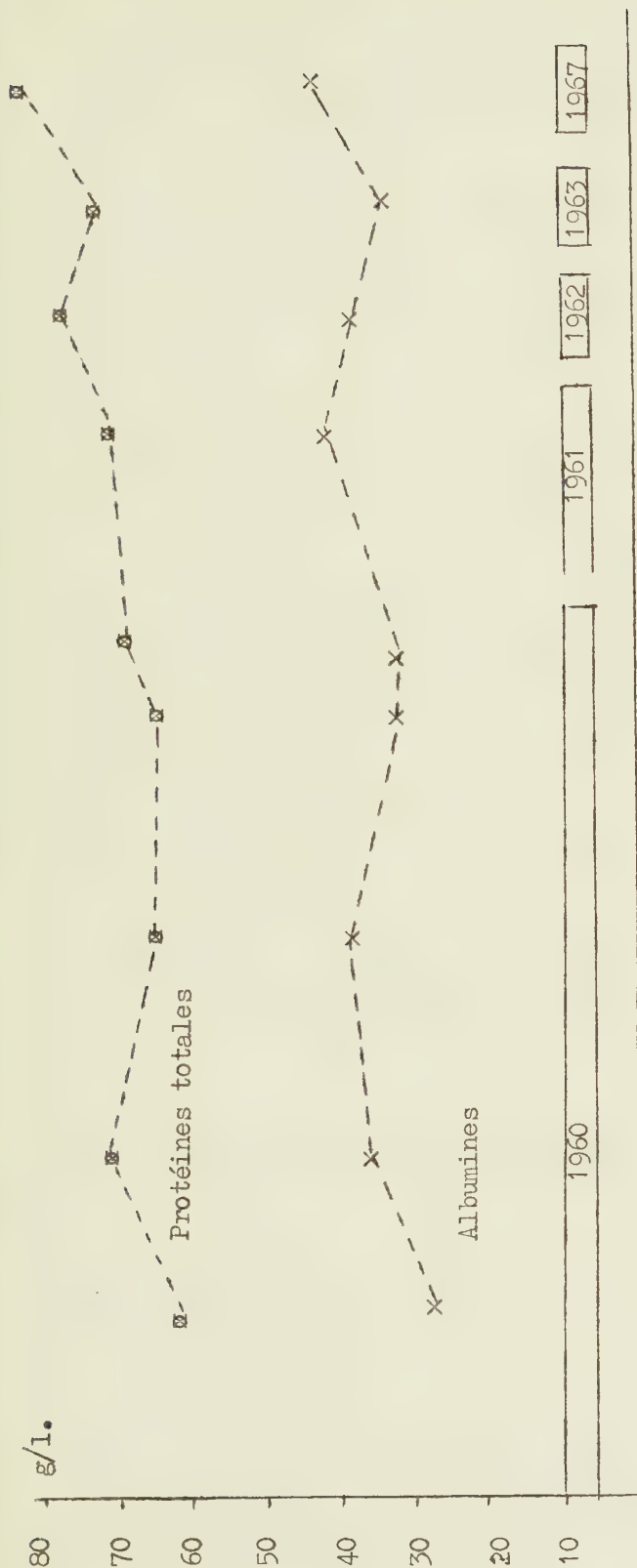
A) Examens en vue du diagnostic et jalons de l'évolution

1) La vitesse de sédimentation

Une vitesse de sédimentation accélérée peut orienter vers une collagénose. Chez notre malade, elle n'était que modérément accélérée. Elle a surtout permis de suivre l'évolution de la maladie ; elle s'est ralentie, vraisemblablement sous l'action du traitement et ceci d'ailleurs avant que les signes d'amélioration clinique ne soient perceptibles (voir figure II).

2) Les protéines sanguines

Le taux des protéines sanguines a été très précocément modifié : abaissement global, hypoalbuminémie, hyperglobulinémie avec inversion du rapport albumine/globuline.



L'augmentation des globulines est essentiellement en rapport avec une augmentation des gamma-globulines, accessoirement des bêta-globulines, comme l'a montré l'électrophorèse sur papier.

L'étude des protéines devait se montrer intéressante pour suivre l'évolution de la maladie, surtout en ce qui concerne les albumines. Leur taux sanguin devait se relever progressivement après quelques semaines de traitement.

Signalons que la gamma-globulinémie est restée élevée pendant toute l'évolution.

TABLEAU I

PRO- TEINES	VALEURS NORMALES EN %	VALEURS TROUVEES EN POURCENTAGES					
		31.7.60	24.5.60	26.8.60	23.12.60	11.1.62	24.10.67
Alb.	60 $\pm$ 6	43,5	29	43,7	50,5	51,3	44,8
α 1 glob.	5 $\pm$ 2	5,7	5,5	6,7	3,4	1,6	4,8
α 2 glob.	7 $\pm$ 2	8,2	14,6	10,6	7,7	5,9	11,4
β glob.	12 $\pm$ 3	14,9	9,1	12,7	13,3	7,8	16,6
γ glob.	16 $\pm$ 3	27,4	41,6	26,2	25,1	33,4	22,4

3) Examens anatomo-pathologiques

Devant le tableau clinique de polynévrite fébrile, avec une accélération de la vitesse de sédimentation et les perturbations des protéines, la biopsie musculaire s'imposait.

Cependant le diagnostic n'a pu être affirmé par la première biopsie. Ce n'est que la seconde qui montre des lésions évidentes. Trois autres biopsies ont été pratiquées ultérieurement en vue de suivre l'évolution des lésions histologiques.

Première biopsie musculaire

9.4.1960 : Interprétation du Dr OPPERMAN.

"A côté de lésions dégénératives très importantes de la fibre musculaire elle-même, de fréquents manchons inflammatoires périartériolaires à nette prédominance plasmocytaire (Fig. III)".

"Les lésions sont généralement avancées dans leur évolution donnant alors une véritable panartérite fibreuse".

"On retrouve cependant encore des lésions plus récentes caractérisées par une nécrose totale de la média de certaines des artérioles".

"En raison de l'atteinte prononcée de la fibre musculaire (fig. IV), il est difficile de poser un diagnostic histologique de certitude absolue".

"Ces lésions artériolaires me semblent néanmoins déterminantes en faveur d'une périartérite noueuse".

Deuxième biopsie

9.7.1960 : Interprétation du Dr GRUNER.

"Malgré sa petite taille, la biopsie montre des lésions de périartérite noueuse. On voit des artères de petit calibre dont l'adventice est entourée d'un manchon inflammatoire, dont la média est infiltrée et dont l'intima a proliféré jusqu'à la quasi disparition de la lumière".

"Sur les trois vaisseaux lésés visibles, l'élastique persiste. En raison du caractère segmentaire de la nécrose, il est très vraisemblable qu'une coupe sus- ou sous-jacente montrerait des images typiques de polyartérite nécrosante à des stades variés" (Fig. V et VI).

Troisième biopsie

24.10.1960 : Interprétation du Dr GRUNER.

"L'atteinte musculaire est toujours aussi sévère et de même type que sur les biopsies précédentes : atrophie mixte essentiellement neurogène

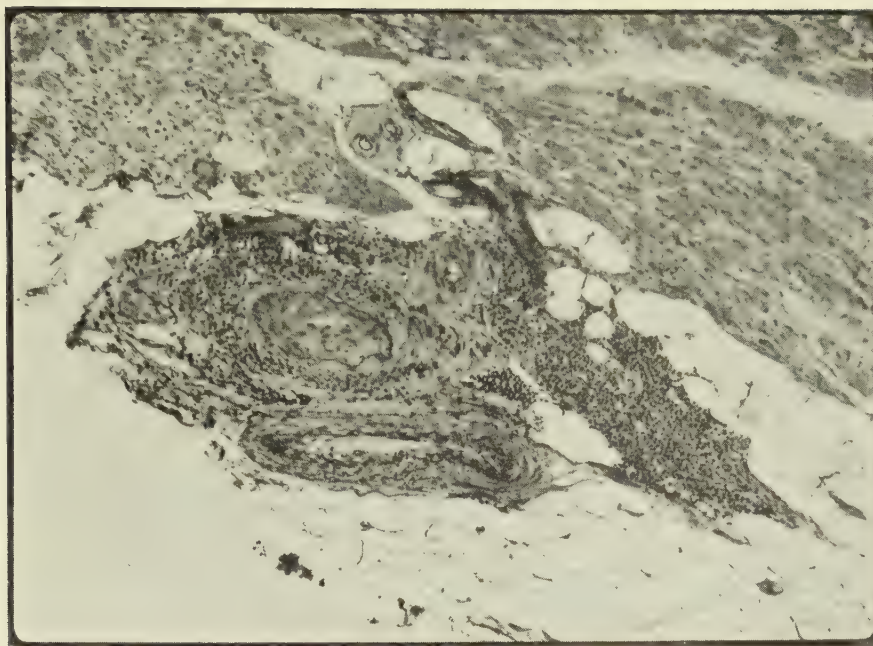


Fig. V

Vue d'ensemble montrant la PAN ainsi que l'atrophie neurogène et ischémique du muscle strié.

H 863 44/60 HE x 100

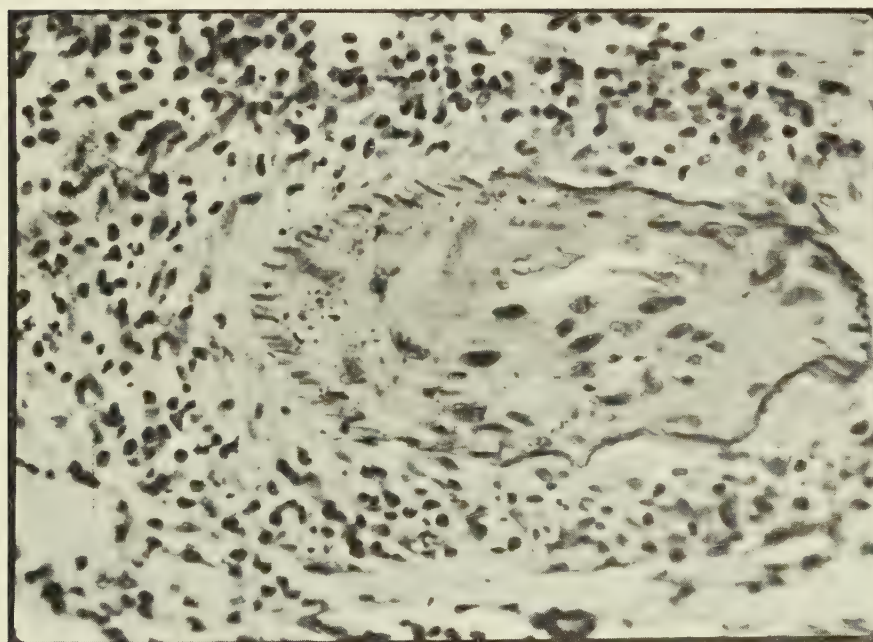


Fig. VI

Détail de la PAN: infiltrat cellulaire polymorphe péri artériel, picnoses et nécrose fibrinoïde de la média, endartérite proliférative.

H 863 44/60 Orcéine x 440

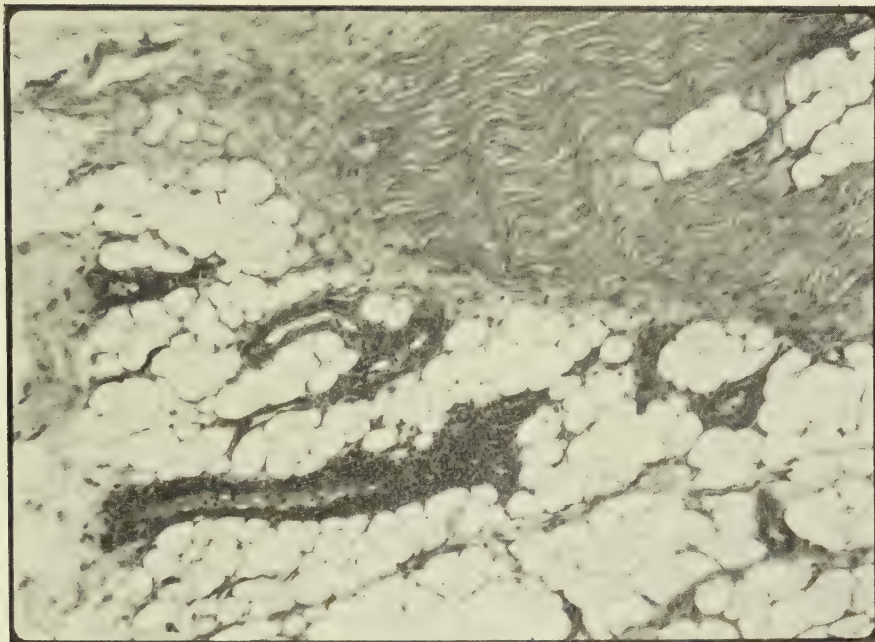


Fig. III

Manchon inflammatoire à cellules mononucléées autour d'une artériole du tissu adipeux périaponévrotique : suspicion de PAN malgré l'absence de nécrose fibrinoïde nette.

H 812 79/60 HE x 110

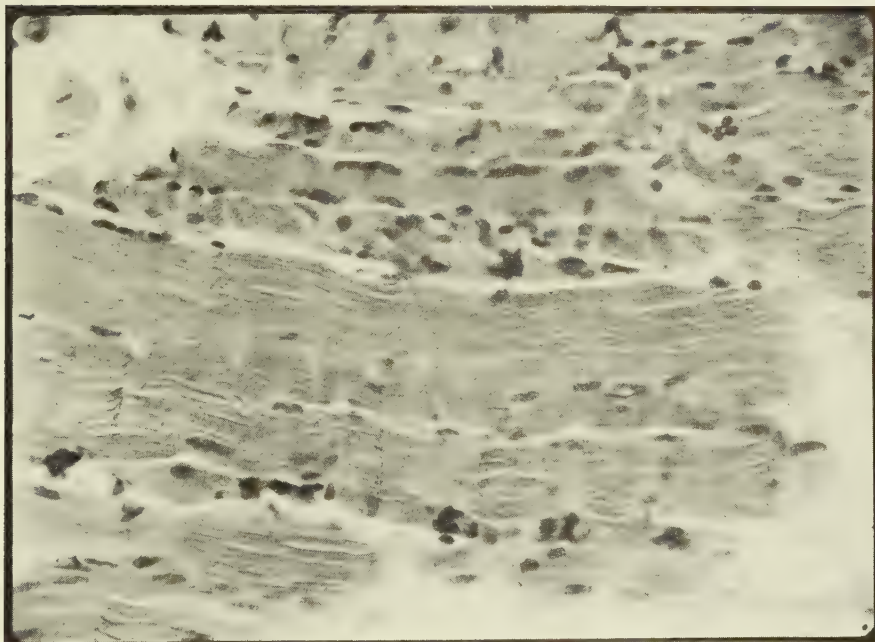


Fig. IV

Détail des lésions dégénératives atrophiantes de certaines fibres musculaires striées. Même prélèvement biopsique que Fig. III.

H 812 79/60 HE x 280

avec quelques signes ischémiques discrets.

"On ne voit pas sur cette biopsie d'images caractéristiques de PAN comme sur la précédente. On ne voit pas de réaction inflammatoire. Une petite artériole est transformée en nodule fibreux ; les autres sont normales".

Quatrième biopsie

20.1.1962 : Interprétation du Dr GRUNER.

"L'aspect de la biopsie s'est nettement modifié par rapport aux précédentes. L'atrophie neurogène est sévère et déjà ancienne mais ne paraît pas évolutive. Les lésions artérielles sont actuellement minimales ; çà et là, on voit quelques petites artères, siège d'une prolifération endothéliale nette mais avec recanalisation de la lumière".

"Les parois sont épaissies mais l'élastine est indemne et on ne note aucun élément inflammatoire pour autant que l'on puisse se baser sur l'étude d'une biopsie".

"L'évolution semble donc favorable, ce qui est assez inattendu".

Cinquième biopsie

26.10.1967 : Interprétation du Dr STOEGER.

"Biopsie musculaire d'origine indéterminée : l'aspect du muscle est profondément modifié, avec atrophie à divers stades de fibres isolées et transformation adipeuse. De nombreuses dégénérescences sont visibles, à disposition parfois fasciculaire ; elles sont associées à des lésions de nécrose vacuolaire et de nécrose hyaline. Il existe également une discrète fibrose endomysiale".

"Il n'a pas été trouvé de lésions vasculaires notables en dehors d'un petit infiltrat lymphocytaire autour d'une veinule dans l'un des douze plans de coupe pratiqués".

"Pas de signes de malignité".

"Conclusions : muscle - biopsie - lésion d'atrophie neurogène tronculaire, compatible avec une péri-artérite noueuse".

Les examens anatomo-pathologiques ainsi groupés montrent leur intérêt pour le diagnostic. Ils ont d'autre part, permis de suivre l'évolution étape par étape, et ils ont prouvé que l'évolution histologique n'était pas parfaitement parallèle à l'évolution clinique.

4) Electrodiagnostic de stimulation et électromyographie

En l'absence de troubles de la sensibilité objective, les examens électriques ont fourni des éléments importants pour confirmer le diagnostic d'atteinte névritique.

Ces examens ont confirmé l'atteinte neurologique périphérique. Ils ont de plus mis en évidence la répartition particulière des atteintes névritiques : ce qui a permis d'éliminer le diagnostic de polynévrite alcoolique.

Ces examens électriques prennent aussi une valeur particulière pour suivre l'évolution des lésions neurologiques.

Voici les principales étapes consignées par ces examens :

Première série d'examens

30.5.1960 - Docteur ISCH.

"Il s'agit d'une atteinte neurogène périphérique atteignant la partie distale des membres et plus particulièrement des membres inférieurs où la dénervation paraît totale ...".



ELECTRO-DIAGNOSTICS

MUSCLES	EXAMENS DU 31.5.60		EXAMENS DU 27.9.60	
	DROIT	GAUCHE	DROIT	GAUCHE
<u>Membres infér.</u>				
Extenseurs	Pas de réponse	Pas de réponse	Réponse lente	Pas de réponse
Péroniers	Petites secousses rapides	Ptes secousses rapides	Pas de réponse	Pas de réponse
Jumeaux	Pas de réponse à 15 mA	Réponse rapide à 15 mA. Réponse lente à 16 mA.	Pas de réponse	Pas de réponse
Fléchisseurs	Réponse lente à 16 mA.	Réponse lente à 16 mA.	Pas de réponse	Pas de réponse
Muscles du pied	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse	Pas de réponse
<u>Membres supér.</u>				
Extenseurs cubital post.	Réponse rapide	Réponse rapide	Réponse rapide	Réponse rapide.
Fléchisseurs doigts cubital ant.	Réponse rapide et lente	Réponse rapide et lente	Réponse rapide	Réponse rapide
Muscles du pouce 1° interosseux dors. court abducteur.	Réponse entièrement lente	Réponse lente		

Tableau n° II

ELECTRO-MYOGRAMME (31.5.1960)

MUSCLE	DROIT	GAUCHE
Jambier antérieur	- Potentiels de fibrillation - <u>Pas d'activité volontaire</u>	- Potentiels de fibrillation - <u>Potentiels de réinnervation à l'essai de mouvements volontaires</u>
Jumeau interne	- <u>Nombreux potentiels de fibrillation</u> - Pas d'activité volontaire	<u>Tracé simple : unité motrice de longue durée, d'amplitude faible</u>

Tableau n° III

"Aux membres supérieurs l'atteinte est assez dissociée ; en effet, les extenseurs paraissent respectés".

"Si l'on peut affirmer une atteinte neurogène, l'étiologie est plus difficile à envisager car la répartition de l'atteinte est assez particulière, ne permettant pas d'affirmer une polynévrite banale".

Deuxième série d'examens

27.9.1960

"Un électro-diagnostic de contrôle ne montre que des changements minimes".

Troisième série d'examens

2.3.1961

L'amélioration des signes neurologiques cliniques est évidente. Différents groupes musculaires ont repris leur fonction. A ce moment, les examens électriques montrent :

"On retrouve les particularités dans les muscles les plus touchés, tracés anormaux dans certains muscles non touchés du point de vue électrique. L'augmentation de l'amplitude des potentiels objective la réinnervation par régénération collatérale. L'atteinte myogène associée à l'atteinte neurogène en particulier au niveau des muscles du mollet explique la sclérose de ces muscles".

Quatrième série d'examens

8.1.1962

"Une amélioration électrique très nette".

B) Examens en vue d'un bilan complet

De nombreux examens ont été réalisés au cours de l'évolution de la maladie; ils complètent utilement l'observation.

1) Données concernant l'appareil cardio-vasculaire

a) Mme R. présentait une hypertension artérielle à 190/110 au début, qui devait pratiquement rester identique pendant toute l'évolution de la maladie. Le traitement est resté sans influence sur les chiffres tensionnels et malgré l'amélioration clinique, l'hypertension persiste encore actuellement (Schéma n° VII).

Nous signalerons qu'au fond d'oeil, on a décelé quelques signes d'atteinte artérielle : signe de croisement.

b) La silhouette cardiaque à la radiographie est augmentée : hypertrophie du ventricule gauche et aorte un peu déroulée.

c) L'électrocardiogramme montre :

- un rythme sinusal régulier à 92/minute
- des ondes P normales,
- $\hat{A} Q R S$: - 10°,
- de grandes ondes S en $V_1 - V_2 - V_3$

Donc, des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (Cf. cliché VIII).

Ces signes peuvent relever des répercussions de l'hypertension artérielle.

Des contrôles ophtalmoscopique, électrocardiographique, radiographique effectués en octobre 1967 n'ont pratiquement pas montré de modifications par rapport aux examens pratiqués en juin 1960.

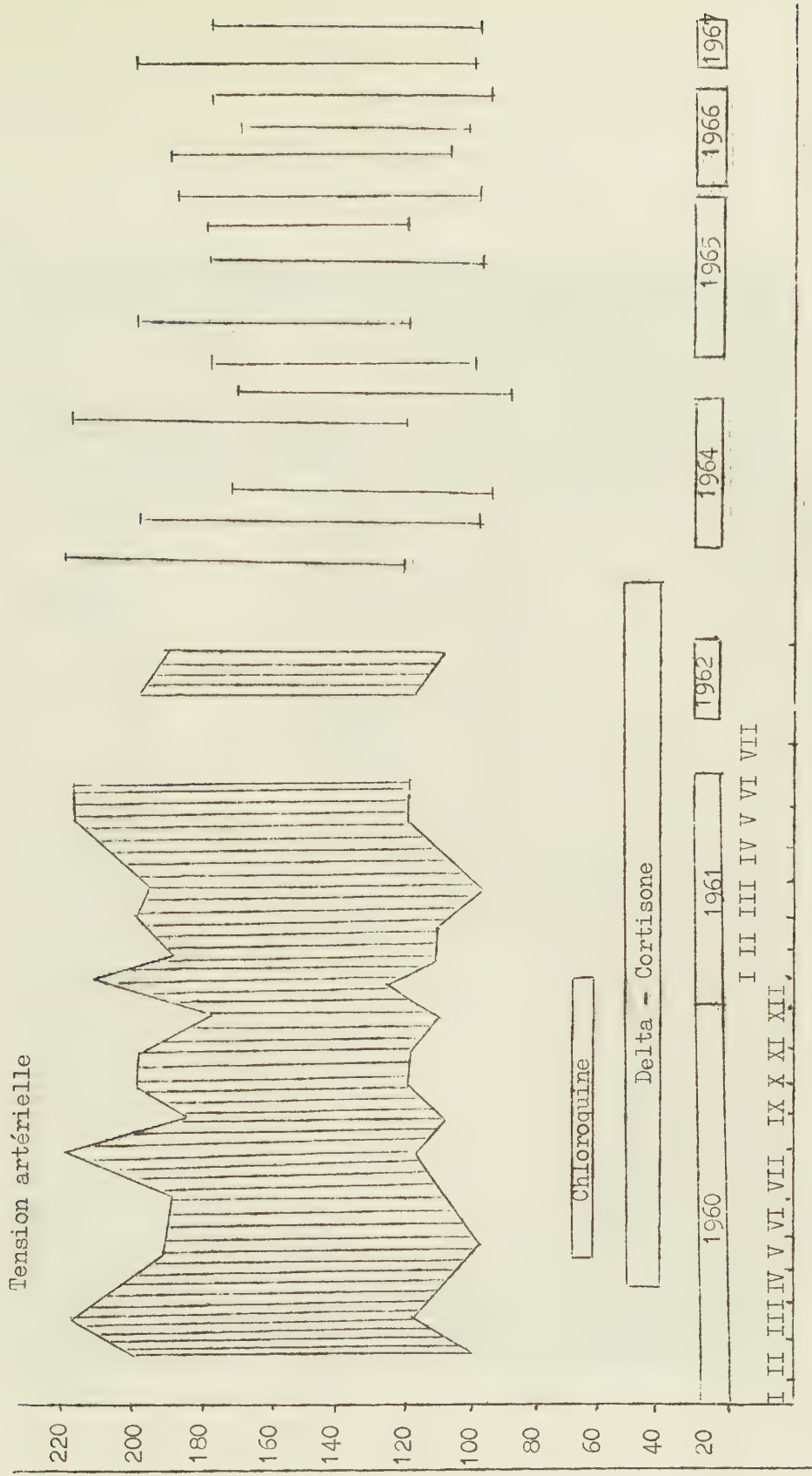


Figure VII

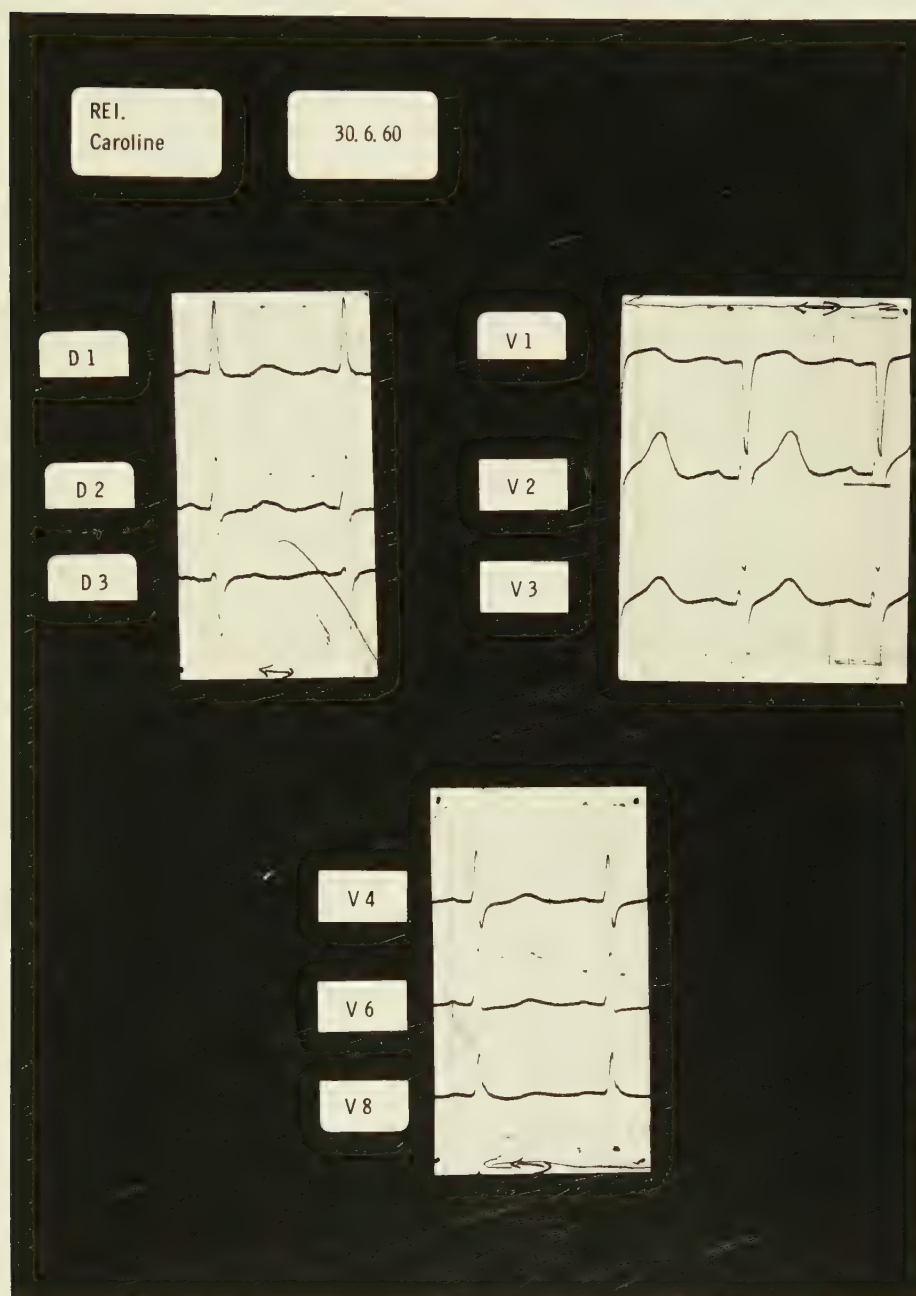


Figure VIII

2) Données concernant l'appareil respiratoire

La radiographie pulmonaire ne montre pas de signes d'atteinte parenchymateuse, on note une légère accentuation de la trame broncho-vasculaire au niveau du hile droit surtout.

3) Données concernant l'appareil digestif

Au début de la maladie, deux épisodes de "teint jaune" auraient pu faire penser à des poussées ictériques; cependant, il est difficile de préciser s'il s'est agi réellement d'un ictère car le symptôme n'a jamais été constaté par un médecin. Plus tard, au moment où la malade a été hospitalisée, le taux de bilirubine était normal, par contre les tests de floculation étaient positifs à ce moment (dysprotéïnémie) (voir tableau IV),

Date	Bilirubine	TESTS DE FLOCCULATION			Pro-thrombine
		Mac Lagan	Hanger		
			6 h.	24 h.	
7. 3.60	0,6 mg %	27	+	+	
31. 3.60			+	+	
24. 5.60	0,4 mg %	68	Ø	Ø	70 %
8. 1.60	0,5 mg %	17,5	Ø	+	97 %
24.10.67	0,5 mg %	0,8	Ø	Ø	

Tableau n° IV

La malade n'a pas présenté de troubles digestifs pendant les deux premiers mois de l'évolution. Mais au moment de la grave poussée évolutive du mois de mars 1960, alors qu'elle recevait déjà des corticoïdes, se sont installés des troubles digestifs avec pyrosis et douleurs épigastriques.

En raison de ces troubles survenus au cours de la corticothérapie, plusieurs transits barytés ont été pratiqués. Ces examens n'ont pas montré d'ulcère, seul un reflux oesophagien a été constaté.

L'acidité gastrique a été trouvée légèrement diminuée (A.L. 8 et A.T. 24).

La réaction de Gaïac sur les selles a été négative à plusieurs reprises.

4) Données concernant le rein

Des examens répétés des urines et du sang n'ont jamais montré de signes d'insuffisance rénale; pas d'albuminurie, pas d'hématurie microscopique, pas de leucocyturie. Dans le tableau n° V, sont consignés les dosages d'électrolytes, d'urée et de protéines totales pratiqués en cours d'évolution.

Date	Urée g/l.	Cl mEq/l.	Na mEq/l.	K mEq/l.	PROTEINES TOTALES g/l
24. 5.60	0,24	96,3			71
5. 9.60	0,25	81,7			61,5
23.12.60	0,21	99,4	138,6	4,32	68
15. 5.61	0,22	103,6	135,6	3,87	70
8. 1.62	0,22	106,2	138	3,6	84
12.12.63	0,24				74,5
24.10.67	0,24	107,6	136	4,3	81,5

Tableau V

5) Données concernant l'appareil osseux

Les premières radiographies ont montré une ostéoporose au niveau du tarse et du métatarse. Six mois plus tard, alors que la malade avait été traitée par des corticoïdes, les radiographies ont montré une ostéoporose importante au niveau des mains. Au niveau des phalanges on remarque une diminution de l'interligne articulaire, spécialement de celui de l'articulation interphalangienne distale de l'index droit où l'on retrouve d'ailleurs aussi des lésions arthrosiques.

Le calcium sanguin et les phosphatases alcalines sont à des taux normaux.

6) Données diverses

- La glycémie était toujours normale.
- L'acide urique n'était pas augmenté.
- Différents examens ont été pratiqués avant que le diagnostic ne soit précisé : on n'a pas pu trouver de cellules de Hargraves ; il n'existait pas de porphyrinurie. La réaction de Waaler-Rose et le test au latex étaient faiblement positifs.

3) R E S U M E

L'observation rapportée concerne une malade de 64 ans qui a présenté une poussée de périartérite noueuse. Le tableau clinique était dominé par une polynévrite avec quadriplégie d'installation progressive et par une fièvre prolongée. Le traitement aux corticoïdes a entraîné une

régression des signes généraux et des signes neurologiques en six mois. Actuellement, après 8 ans d'évolution, la malade présente un bon état général et on constate des séquelles neurologiques minimales. A part un épisode fébrile transitoire inexpliqué, lors de la première année, aucun signe de rechute n'a été constaté.

Trois points confèrent un caractère original à cette observation :

- l'aspect clinique dominé par le syndrome de polynévrite qui a rendu le diagnostic difficile,
- la régression progressive sans récurrence avec un recul de 7 ans,
- le rôle probable de la corticothérapie dans cette régression (rémission, voire guérison clinique ?).

III

ETUDE DE LA PERIARTERITE NOUEUSE
D'APRES LES DONNEES DE LA LITTERATURE

A cause de ses aspects particuliers, nous avons confronté l'observation que nous venons de rapporter avec les cas similaires de périartérite noueuse rapportés dans la littérature.

Nous avons naturellement été amené à revoir plus particulièrement les manifestations nerveuses de cette maladie. Nous avons étudié les modalités évolutives et les effets de la corticothérapie sur l'évolution. Nous avons analysé les données anatomo-pathologiques dans la mesure où elles concernent notre observation. Nous avons cru intéressant d'évoquer quelques problèmes pathogéniques.

1) HISTORIQUE

Décrite en 1866 à la Clinique Universitaire de Fribourg par KUSSMAUL et MAIER (45), la périartérite noueuse a connu un sort singulier. Pendant très longtemps elle apparut comme une maladie rarissime, un diagnostic d'exception, puisqu'en 1904, SCHREIBER n'en dénombre que 15 cas.

En 1928, DEBRE, LEROUX, LELONG et Mlle GAUTIER-VILLARS, publient le premier cas français (21), et, à cette date, trouvent dans la littérature

153 cas, tous d'origine germanique, et anglo-saxonne. En 1932, VAN BOGAERT, STOLTZ et LEY rapportent la première observation belge ; un an plus tard, la maladie est décrite au Brésil par BERNARDINELLI(6). Depuis, les observations n'ont cessé de se multiplier dans tous les pays du monde et la périartérite noueuse ne peut plus être considérée comme une maladie rare.

Les études anatomo-pathologiques ont été poursuivies parallèlement aux études cliniques. C'est en 1930 que ARKIN (1) a pu établir les fondements histologiques de la maladie. La prédominance de la nécrose fibrinoïde dans les lésions artérielles élémentaires a permis de classer l'affection dans le cadre des maladies du collagène.

De nombreuses conceptions pathogéniques ont vu le jour, mais aucune n'a pu être basée sur des faits dont l'enchaînement soit irréfutable (travaux de GRUBER, RICH et ZEEK).

L'année 1950 marque un tournant dans l'évolution de la maladie de KUSSMAUL puisque c'est à ce moment-là que se placent les premières tentatives de traitement par les corticoïdes, ce qui permet d'examiner à l'heure actuelle les résultats de cette thérapeutique avec un certain recul (19, 29).

2) GENERALITES

Initialement décrite en Allemagne et dans les pays anglo-saxons, la périartérite noueuse est actuellement connue sous toutes les latitudes. Elle n'épargne aucune race.

La plupart des statistiques montrent une très nette prédominance masculine mais les chiffres avancés varient suivant les auteurs. On admet

communément la proportion de deux hommes pour une femme (MILLER et DALEY, 1946).

Surtout fréquente chez l'adulte entre 40 et 60 ans, la maladie de KUSSMAUL ne respecte cependant pas les âges extrêmes : elle a été observée chez le nourrisson et chez le vieillard. Les formes infantiles, aussi fréquentes chez la fille que chez le garçon, sont caractérisées par la gravité habituelle de l'atteinte rénale, par la rareté des syndromes neurologiques périphériques.

La pathogénie de la périartérite noueuse est encore très obscure (nous aurons l'occasion d'y revenir). L'étude des antécédents des malades n'apporte aucun éclaircissement :

- environ 20 % des sujets présentent des antécédents allergiques (asthme ou équivalents).
- 12 % sont hypertendus depuis plusieurs années.
- un certain nombre de patients présentent des antécédents infectieux chroniques (ostéomyélite, infections urinaires, bronchites chroniques, tuberculose).

3) MANIFESTATIONS CLINIQUES

Aujourd'hui, un siècle après la publication de KUSSMAUL, quoique la symptomatologie soit bien décrite, la périartérite noueuse pose encore souvent des problèmes diagnostiques à cause de ses traductions cliniques multiples. Les lésions segmentaires nécrosantes des artères sont généralement disséminées irrégulièrement au niveau de tout le système artériel ; elles peuvent toucher un ou plusieurs organes ou tissus de façon prépondérante, ce

qui permet bien de comprendre la diversité des aspects cliniques et la prédominance de l'une ou l'autre atteinte organique.

Le tableau VI est destiné à montrer la variété des atteintes, telle qu'elle ressort de plusieurs statistiques.

Nous étudierons d'abord les signes généraux, puis nous analyserons les différentes atteintes viscérales, pour nous attacher plus longuement aux manifestations neurologiques.

A) Signes généraux communs à toutes les formes

L'atteinte précoce de l'état général est pratiquement toujours présente et semble commune à toutes les formes. Cette atteinte générale est d'emblée sévère et peut précéder pendant de longs mois les autres signes de la maladie.

- L'asthénie est habituellement la première en date : elle se traduit par une fatigabilité extrême, une lassitude à la fois physique, psychique (67) et intellectuelle, comparée par ROGER et POURSINES à l'asthénie des Addisoniens (65).

- La fièvre est un symptôme très commun au cours de la péri-artérite noueuse, mais elle peut manquer. Dans le tableau VII nous mentionnons la fréquence rapportée dans diverses statistiques. L'allure de cette fièvre est très capricieuse ; elle est généralement modérée aux environs de 38° ; elle peut se maintenir en plateau pendant des semaines et simuler une infection chronique ; elle peut encore se réduire à quelques clochers fébriles qui risquent de passer inaperçus-(46).

- L'amaigrissement est rapide chez ces malades. Des chutes pondérales impressionnantes peuvent être enregistrées en l'espace de quelques

TABLEAU VI

AUTUERS	FROHNERT SHELPS	STAMMLER	MOWREY LUNDBERG	LAMBERT (°)	NUZUM
Nombre de cas	130	600	607	63	175
Signes cardiaques	10 %	67,5 %		33 %	55 %
Signes cutanée	58 %	47 %	25 %	38 %	51 %
Signes réniaux	8 %	67,5 %	67 %	50 %	26 %
Signes digestifs	14 %	50 %	45 %	48 %	62 %
Signes hépatiques		27 %			
Signes articulaires	58 %	43 %		35 %	
Signes pleuro- pulmonaires	38 %	34 %	36 %	37 %	47 %
Signes neurolo- giques périphé- riques	55 %	45 %	42 %	90 %	54 %
Signes neuro- logiques centraux	3 %	31,5 %	24 %	36,5 %	

(°) Statistique d'un service de neurologie.

TABLEAU VII

T E M P E R A T U R E	
MOWREY	68 °/10
NUZUM	84 °/10
LAMBERT	73 °/10
STAMMLER	87 °/10
FROHNERT	76 °/10
HARRIS, LYNCH	80 °/10

semaines (45, 56, 69).

- Tous les auteurs insistent sur la pâleur déjà signalée par KUSSMAUL et MAIER, sous le nom de "marasme chlorotique". L'intensité de cette pâleur pourrait faire penser à une anémie très marquée, cependant les chiffres de globules rouges et le taux d'hémoglobine trouvés ne sont pas fortement abaissés et contrastent avec l'aspect clinique.

B) L'atteinte viscérale et tissulaire au cours de la périartérite noueuse

Certaines des manifestations viscérales prennent une importance diagnostique lorsqu'elles accompagnent l'atteinte de l'état général.

1) Manifestations sous-cutanées et cutanées

KUSSMAUL et MAIER suivaient leur malade depuis plusieurs semaines par des examens biquotidiens quand, peu avant sa mort, ils virent apparaître

à la base du thorax des nodules sous-cutanés de la taille d'un pois. Il s'agissait-là des granulomes périartériels hypodermiques, qui ont été à l'origine de la dénomination de la maladie : périartérite noueuse. Extrêmement fugaces, ils évoluent par poussées sans laisser de traces. La présence de ces nodules sous-cutanés est très inconstante, mais importante au point de vue diagnostique (37, 55, 64, 67, 69).

Les manifestations cutanées sont fréquentes, mais ne sont nullement pathognomoniques : érythèmes variés, livedo racemosa (72) ou livedo réticulaire, lésions purpuriques (37), éléments vésiculeux ou bulleux, remplis de liquide séreux ou hémorragique, gangrènes parmi lesquelles LAMBERT (46) distingue les gangrènes distales des extrémités et les gangrènes secondaires à l'ulcération d'un élément nodulaire. Les formes exclusivement cutanées sont rarissimes et un examen approfondi trouvera toujours d'autres signes en faveur d'une périartérite noueuse.

2) Manifestations cardio-vasculaires

Maladie vasculaire par essence même, la périartérite noueuse se traduit rarement par une symptomatologie cardio-vasculaire bruyante.

Les statistiques des anatomo-pathologistes révèlent une atteinte coronarienne dans plus de 70 % des cas, atteinte qui reste habituellement muette. D'authentiques infarctus du myocarde peuvent rester absolument latents ; néanmoins il existe des exceptions (66).

La périartérite noueuse respecte l'endocarde ; une participation péricardique (34) peut se voir. L'atteinte du myocarde est fréquente, parfois avec traduction ECG ; elle serait responsable de la tachycardie si commune au cours de la maladie de KUSSMAUL ; cependant, l'accélération du rythme cardiaque pourrait aussi s'expliquer par une névrite du pneumogastrique.

L'insuffisance cardiaque peut être la conséquence des diverses atteintes que nous venons de voir (34). Elle assombrit le pronostic de la maladie, d'autant plus que l'hypertension artérielle fréquente impose également une surcharge cardiaque.

3) Manifestations digestives

Plusieurs auteurs rapportent des observations de périartérite noueuse qui se sont traduites par un syndrome dysentérique (DEBRE et coll.; HUTINEL, COSTE et ARNAUDET ; RACHET, FOULON et coll.). On a également signalé la possibilité de perforation et d'infarctus intestinaux. Il s'agit là de formes rares mais graves, pouvant entraîner brutalement la mort (21 - 41).

Des troubles digestifs moins sévères sont très souvent observés : douleurs abdominales diffuses, crises douloureuses paroxystiques pouvant évoquer une affection chirurgicale (8, 46).

La fréquence des manifestations hépatiques a été longtemps méconnue.

- L'examen clinique met en évidence dans à peu près 20 pour cent des cas, une hépatomégalie ferme et lisse (37, 55).
- L'interrogatoire permet parfois de retrouver un ictère ou un subictère passager. Par contre, il est rare qu'un malade présente un ictère franc de longue durée.
- Même en l'absence de tout signe clinique, les tests hépatiques sont souvent perturbés (STAMMLER).

4) Manifestations pleuro-pulmonaires

Les manifestations pleuro-pulmonaires ne sont jamais au premier plan de la symptomatologie et ne mettent jamais en jeu le pronostic vital (8, 73).

Notons la coexistence fréquemment signalée d'un asthme avec une périartérite noueuse (2, 55, 46, 57). Signalons à ce sujet les images radiologiques telles que infiltrats labiles, opacités périhilaires, aspect réticulaire et les épanchements séro-fibrineux (34), riches en éosinophiles qui ont fait penser à une pathogénie allergique.

5) Manifestations rénales

Les lésions rénales sont très fréquentes anatomiquement, mais restent cliniquement longtemps muettes. L'apparition de signes urinaires (albuminurie, cylindrurie, hématurie microscopique) peut annoncer l'évolution vers l'insuffisance rénale (37, 60).

6) Manifestations articulaires

Les arthralgies sont pratiquement constantes au cours de la Maladie de Kussmaul. Parfois, l'atteinte articulaire se résume à ces douleurs, parfois se constituent de véritables épanchements (37, 55).

7) Manifestations oculaires

La périartérite noueuse peut également donner des manifestations décelables à l'examen du fond d'oeil. D'une part, on a décrit une saillie anormale des artères et des veines sous le nom d'aspect gaufré ; d'autre part, on a décrit une rétinite dysorique qui, elle, est commune également aux autres collagénoses et qui se caractérise par la présence d'exsudats cotonneux. On a encore signalé des décollements rétiniens (34) bilatéraux et des lésions du segment antérieur de l'oeil (47).

8) Manifestations musculaires

Les myalgies sont constantes et relèvent le plus souvent d'atteintes du type névritique. Nous en reparlerons. On peut trouver, au cours de

cette affection, une participation musculaire du type myosite qui se caractérise par un gonflement, par une augmentation de la chaleur locale et une dureté particulière. La deuxième observation de Kussmaul concerne une de ces formes de polymyosite (37).

9) Manifestations osseuses

L'atteinte osseuse est rare au cours de la périartérite noueuse. Plusieurs auteurs ont néanmoins signalé, au cours de formes chroniques (en l'absence de tout traitement cortisonique), des décalcifications des extrémités distales des membres plus marquées du côté où prédomine la paralysie (44, 53, 55).

C) Les manifestations neurologiques de la périartérite noueuse

Les manifestations neurologiques ont été signalées dès les premières observations de KUSSMAUL et MAIER. On distingue des manifestations centrales et des manifestations périphériques.

1) Les manifestations centrales

Les manifestations centrales ne diffèrent pas de celles observées au cours des autres collagénoses. Dans 600 observations rapportées par différents auteurs, STAMMLER a relevé 189 fois des manifestations centrales. Il a pu répartir les atteintes de la façon suivante :

Troubles psychiques	149
Comitialité	63
Hémiplégies	38
Syndromes pseudo-bulbaires	15

Syndromes extra-pyramidaux	8
Syndromes bulbaires	15
Syndromes cérébelleux	16
Syndromes médullaires	4

TABLEAU N° VIII

Les manifestations centrales sont rarement en rapport avec une lésion artérielle cérébrale du type périartérite comme le laisse entrevoir la répartition des atteintes mentionnées ci-dessus. Le nombre des atteintes focalisées (syndromes pseudo-bulbaires, extrapyramidaux, bulbaires, cérébelleux et médullaires) est bien moindre que le nombre des atteintes plus diffuses (troubles psychiques, comitialité) dus souvent à l'oedème cérébral, hémiplegies dues à l'hypertension.

D'après la plupart des auteurs, les manifestations centrales ne sont pas spécifiques de la périartérite noueuse.

2) Les manifestations périphériques

Les manifestations neurologiques périphériques ont dominé la symptomatologie chez la malade dont nous avons rapporté l'observation. Elles constituent une des manifestations les plus fréquentes de la maladie de Kussmaul (Tableau IX).

AUTEUR	MANIFESTATIONS PERIPHERIQUES	MANIFESTATIONS CENTRALES
Frohnert Sheps	55 %	3 %
Stammler	45 %	31,5 %
Mowrey Lundberg	42 %	24 %
Lambert (°)	90 %	36,5 %
Nuzum	54 %	
Lovshin Kernohan	52 %	

(°) Statistique d'un Service de Neurologie

TABLEAU IX

Problème de la terminologie

Jusque vers 1950 on admettait que les manifestations périphériques de la périartérite réalisaient un syndrome de polynévrite. En 1955, ROGER et POURSINES signalent la possibilité de névrites isolées et de névrites multiples non systématisées. Ensuite, LAMBERT a constaté que les manifestations périphériques, celles qu'on qualifiait de polynévrite, n'étaient jamais parfaitement symétriques.

Or, par définition la polynévrite est une atteinte bilatérale systématisée et symétrique. Il apparaît ainsi que le terme de polynévrite n'est pas justifié, mais que la dénomination de multinévrite serait plus adéquate. Ce qu'on avait pris pour une polynévrite n'est qu'une multinévrite qui réalise des atteintes nerveuses d'apparence symétrique. La dénomination de multinévrite rend mieux compte de la dissémination non systématisée des lésions des vasa nervorum.

Sémiologie des manifestations neurologiques périphériques

a) Caractères communs avec les atteintes névritiques d'autre étiologie

Les troubles moteurs réalisent une paralysie flasque avec hypotonie et aréflexie ostéo-tendineuse.

Les troubles sensitifs subjectifs se traduisent par des douleurs qui précèdent plus ou moins longtemps la paralysie et prédominent dans les territoires qui seront paralysés, et par des parésthésies et dysésthésies qui annoncent l'imminence des troubles moteurs.

Les troubles sensitifs objectifs s'installent avec les paralysies et comportent une atteinte de la sensibilité superficielle tactile et thermique et de la sensibilité profonde (sensibilité vibratoire au diapason et sens de position).

Les troubles trophiques se caractérisent par l'amyotrophie et par des modifications de la peau qui devient fine, sèche et squameuse.

b) Caractères distinctifs des atteintes névritiques
de la périartérite noueuse

Le caractère distinctif principal est bien l'asymétrie des atteintes nerveuses ; il n'est cependant pas toujours évident et de nombreux auteurs ont essayé de relever d'autres particularités sémiologiques susceptibles d'évoquer le diagnostic de périartérite. Nous analyserons ces différents caractères.

Début brutal

Le début brutal serait évocateur. Il a été dénommé : "névrite apoplectiforme", les paralysies pouvant s'installer en quelques heures. Une malade se plaint au milieu de la nuit de fourmillements dans la main et le lendemain matin présente une paralysie de cette main (LAMBERT). Mais cette installation brutale est bien inconstante ; la paralysie peut se constituer très progressivement.

Syndrome préparalytique

La paralysie peut être précédée d'un ensemble de signes qui prendront toute leur valeur au moment de l'installation des troubles moteurs. En effet, le syndrome préparalytique est constitué par l'association d'une atteinte grave de l'état général, d'oedèmes localisés et de polyalgies.

Nous ne reviendrons pas sur les signes généraux; signalons ici néanmoins qu'une "polynévrite fébrile" est d'emblée suspecte de périartérite noueuse (31).

L'importance des oedèmes a surtout été soulignée par GARCIN et coll. Ces oedèmes se localisent au niveau des malléoles, du dos de la main ; bilatéraux, ils simulent un oedème cardiaque ou rénal; unilatéraux, ils évoquent une phlébite ; asymétriques, ils sont plus caractéristiques d'une collagénose (46).

En ce qui concerne les douleurs, c'est l'intensité particulière qui les distingue des douleurs névritiques d'autre origine. Elles sont souvent accompagnées de dysesthésie particulièrement importante : brûlure (burning-feet), étai, décharges électriques, crampes. On a voulu insister sur l'association d'algies diverses (polyalgies), myalgies, céphalées, arthralgies.

Topographie des troubles moteurs et sensitifs

Les troubles moteurs ont une nette prédominance distale. Le tableau X montre la répartition des paralysies dans 31 cas.

Au stade tardif, STAMMLER a observé en plus de la paralysie distale une paralysie proximale avec conservation relative de la force musculaire des groupes musculaires intermédiaires (69).

Les troubles sensitifs sont également à prédominance distale. A un stade tardif, on observe le plus souvent une anesthésie en chaussette aux membres inférieurs, une anesthésie en gant aux membres supérieurs (46, 69).

Cette répartition lésionnelle pourrait être celle d'une polynévrite si l'on ne trouvait à l'examen un caractère distinctif majeur d'avec les polynévrites : l'asymétrie de la répartition des lésions. Celle-ci est

TABLEAU X

Membre inférieur

- Atteinte des extenseurs des orteils et des péroniers	12 fois
- Atteinte des fléchisseurs de la jambe	9 fois
- Atteinte du psoas	1 fois
- Atteinte du quadriceps	4 fois

Membre supérieur

- Atteinte des petits muscles de la main	7 fois
- Atteinte des extenseurs de la main et des doigts	6 fois
- Atteinte des fléchisseurs de la main et des doigts	3 fois
- Atteinte du trapèze	3 fois
- Atteinte du biceps	3 fois
- Atteinte du deltoïde	1 fois
- Atteinte du brachial	2 fois

évidente au début. C'est à ce stade qu'on peut d'ailleurs observer les mononévrites (9, 46, 72).

A un stade plus évolué, il faut souvent un examen minutieux, voire un examen électrique pour la mettre en évidence.

Evolution capricieuse

L'évolution des multinévrites de la maladie de Kussmaul est capricieuse et imprévisible. Les atteintes nerveuses peuvent s'aggraver progressivement d'un seul tenant (46) ou par poussées (24, 2, 46). STAMMLER rapporte plusieurs observations où, en quelques semaines, les malades ont présenté successivement une paraplégie, une triplégie puis une quadriplégie complète.

Généralement, entre les poussées, on assiste à une stabilisation des signes neurologiques alors que les autres signes de la périartérite noueuse ont tendance à régresser. Parfois, au contraire, des malades présentant des signes neurologiques minimes sont emportés par l'aggravation des autres atteintes viscérales.

Il est intéressant de signaler qu'il existe également des régressions spontanées des manifestations neurologiques.

La gravité initiale d'une atteinte neurologique de la périartérite noueuse ne permet pas de préjuger de l'évolution des lésions. Cependant, dans la majorité des observations, l'évolution a été grave et les évolutions favorables sont plutôt exceptionnelles (45, 46, 10, 58).

4) EXAMENS BIOLOGIQUES

Il n'y a pas d'épreuve biologique spécifique de la périartérite noueuse. Un diagnostic de certitude n'est possible qu'à la lumière de l'histologie. Nous avons simplement groupé, sous forme d'un tableau, les examens complémentaires les plus communément perturbés au cours de la maladie de Kussmaul.

TABLEAU XI

EXAMENS	RESULTATS	REMARQUES
Vitesse de sédimentation	Accélérée	- Accélération généralement importante au cours des poussées. - Peut revenir à la normale entre les poussées.
Formule sanguine	Anémie hypochrome ou Anémie normochrome Leucocytose Polynucléose Eosinophilie	- le plus souvent modérée - et contraste avec l'intensité de la pâleur. - dans 60 % des cas habituelle - Inconstante (18 à 25 % des cas suivant les statistiques). S'observe surtout chez les malades à antécédents allergiques
Electrophorèse des protéines	Chute des albumines Augmentation des globulines	- Alpha 2 augmentent - Bêta augmentent - Gamma augmentent. L'élévation des gamma globulines est l'anomalie la plus fréquente.

5) CONSIDERATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Les altérations anatomo-pathologiques font de la maladie de Kussmaul une entité bien définie. Il faut distinguer d'une part les lésions artérielles, fondement même de la maladie, d'autre part les lésions ischémiques parenchymateuses et tissulaires, conséquences de l'atteinte artérielle.

A) Les lésions artérielles

La lésion artérielle élémentaire

Le mérite de KUSSMAUL et MAIER a été de décrire une symptomatologie clinique et de la mettre en relation avec une lésion artérielle bien définie. Cependant, cette lésion artérielle était connue depuis plus longtemps et déjà en 1766 MATANI avait découvert au cours d'une autopsie, des dilatations artérielles nodulaires disséminées à travers tout l'organisme.

En 1852, ROKITANSKI a décrit des lésions analogues ; les coupes histologiques conservées ont été réétudiées par EPPINGER en 1878 : les lésions vues par ROKITANSKI (1867) étaient analogues à celles décrites par KUSSMAUL et MAIER.

La lésion comporte une atteinte artérielle segmentaire caractérisée par une nécrose fibrinoïde de la média et par un granulome inflammatoire périartériel, le tout évoluant vers la fibrose.

Cet aspect est commun à l'ensemble des angéites nécrosantes ; certains caractères spécifiques doivent être relevés pour faire le diagnostic de maladie de Kussmaul : il n'y a jamais de cellules géantes ni de suppurations dans le granulome. Les granulomes peuvent se trouver à des stades

évolutifs d'âge différent (27, 37, 38, 43, 46).

Les lésions se localisent au niveau des artères de petit et moyen calibre.

Les stades évolutifs des lésions artérielles

Il est difficile de préciser exactement la chronologie des troubles histologiques et de connaître la localisation initiale de l'atteinte. De ce fait, plusieurs hypothèses ont été formulées sur les modalités évolutives. Actuellement, on admet le plus généralement les descriptions d'ARKIN (1) :

- le stade I ou stade de dégénérescence est caractérisé par la présence d'un oedème de la média et d'un exsudat fibrineux près de la limitante élastique interne. L'adventice est normale ; l'endothélium a tendance à desquamer.

- le stade II ou stade inflammatoire aigu est caractérisé par la diffusion de l'exsudat fibrineux qui gagne les trois couches artérielles. En même temps, l'adventice est envahie par des éléments inflammatoires : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, lymphocytes et plasmocytes. Ceux-ci débordent dans le tissu périartériel, mais colonisent aussi la média dont les cellules se nécrosent. La limitante élastique interne se fragmente et disparaît, ce qui permet aux éléments inflammatoires de gagner la couche sous-endothéliale. La prolifération de cette dernière réduit la lumière vasculaire, d'où formation de thromboses secondaires. A ce stade II, on peut observer les micronodules qui ont en premier frappé les histologistes.

- Le stade III ou stade du tissu de granulation est caractérisé par l'apparition d'un tissu riche en fibroblastes et en capillaires néoformés, tandis que le nombre de polynucléaires diminue.

- le stade IV ou stade cicatriciel est caractérisé par l'apparition d'un tissu cicatriciel fibreux ; en fin d'évolution, les trois tuniques sont souvent confondues en un bloc fibreux.

Pour ARKIN, le processus pathologique débute au niveau de la média et intéresse très rapidement les trois tuniques artérielles. Il s'agit plus d'une panartérite que d'une périartérite.

Cette conception fait autorité dans les pays anglo-saxons. Elle a néanmoins été contestée par NICAUD en 1946. Pour ce dernier, la lésion débute toujours au niveau de l'adventice, l'infiltration de la média est plus tardive : ce qui corrobore la dénomination de périartérite noueuse. NICAUD ne distingue que trois stades évolutifs (initial, intermédiaire et terminal) (53), le premier caractérisé par l'infiltration de l'adventice, les autres correspondant sensiblement aux stades III et IV d'ARKIN. Comme il est très difficile de savoir avec exactitude où et quand débute la lésion, DELARUE et CIVATTE font abstraction de la notion du siège initial et pour l'évolution, ils ne distinguent plus que deux phases (22) :

- la première de pleine évolution où s'associent en proportions variables une nécrose fibrinoïde, prédominant dans les parties les plus internes de la média et un granulome inflammatoire, à point de départ adventiciel, envahissant les trois couches artérielles.

- la deuxième de réparation cicatricielle où les phénomènes nécrotiques disparaissent, où le tissu de granulation évolue vers la fibrose.

Répartition des lésions dans les différents organes et tissus

Tableau ci-après (ARKIN).

TABLEAU XII

Atteinte des reins	80 %
Atteinte du cœur	70 %
Atteinte du foie	65 %
Atteinte des poumons	30 %
Atteinte du mésentère	30 %
Atteinte du pancréas	25 %
Atteinte du muscle	30 %
Atteinte du système nerveux périphérique	20 %
Atteinte du système nerveux central	8 %

Les atteintes des artères peuvent siéger au niveau des organes et tissus les plus divers, cependant, il semble exister une répartition préférentielle, comme le montre le tableau XII.

B) Les lésions tissulaires et parenchymateuses

a) Lésions musculaires

Les lésions musculaires peuvent être dues à l'ischémie ou aux lésions nerveuses. Les lésions musculaires ischémiques sont caractérisées par une perte de la striation de la fibre musculaire et l'apparition de nombreux noyaux dans le sarcolemme. Les fibres musculaires gonflent, se hyalinisent, perdent leurs affinités tinctoriales tandis qu'apparaît une sclérose interstitielle diffuse (46).

Les lésions d'atrophie neurogène secondaires à la névrite ischémique sont fasciculaires. La fibre musculaire diminue de volume mais garde longtemps ses striations transversales et longitudinales. Les noyaux du

Les données numériques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

Les données techniques, qui ne sont pas, d'ailleurs, d'ordre

de nature technique, sont, au contraire, d'ordre technique.

sarcolemme sont gros, il y a peu d'infiltrats inflammatoires (33).

b) Lésions nerveuses

On peut constater au niveau des nerfs une dégénérescence wallérienne. Le début est marqué par un oedème sous-périneural. La gaine myélinique gonfle, se fragmente. Le long des fibres apparaissent des macrophages qui se chargent d'inclusions lipidiques. Si ce processus n'intéresse que quelques fibres, on observe au sein du nerf des cicatrices fibreuses. Parfois le nerf est transformé en un véritable cordon fibreux.

c) Lésions rénales

Parmi les atteintes parenchymateuses, nous n'insisterons que sur la gravité de l'atteinte du système artériel rénal qui compromet l'activité sécrétoire et par là conditionne le pronostic vital.

C) Rôle de la biopsie pour le diagnostic

Seule l'anatomo-pathologie conduit au diagnostic de la maladie ; aussi la biopsie est-elle importante pour mettre en évidence les lésions caractéristiques. Déjà KUSSMAUL et MAIER avaient pratiqué une biopsie musculaire chez l'un de leurs malades.

Actuellement, on peut dire que la biopsie permet de faire le diagnostic dans 80 % des cas : elle peut montrer les atteintes artérielles, les atteintes ischémiques du muscle, les atteintes musculaires neurogènes, plus rarement les atteintes d'un nerf.

La biopsie rénale peut aussi montrer des lésions typiques de PAN, puisque le rein, lui aussi, est atteint dans un nombre important de cas.

6) CONCEPTIONS PATHOGENIQUES

Les conceptions pathogéniques essaient toutes d'expliquer la genèse de l'angéite nécrosante. En fait, différentes hypothèses sont issues directement de l'analogie qu'on a pu établir avec des angéites nécrosantes d'étiologie bien déterminée. Il est intéressant de citer les différentes théories parce qu'elles laissent entrevoir les difficultés de classification que pose la périartérite noueuse en tant que maladie. La périartérite noueuse ne serait-elle qu'une angéite dont l'étiologie nous échappe, les angéites d'étiologie bien déterminée ne seraient-elles qu'une forme particulière de périartérite noueuse ? On tend actuellement à résoudre ce problème en concevant la maladie de Kussmaul comme une entité anatomo-clinique, c'est-à-dire : d'accorder à la clinique un rôle équivalent à l'anatomie pour porter le diagnostic. Une telle idée fut déjà exprimée par KUSSMAUL lui-même.

Nous mentionnerons en premier les arguments qui seraient en faveur d'une origine allergique. GRUBER prit comme base les constatations de SIEGMUND, qui avait observé des angéites nécrosantes chez des malades morts d'infection chronique streptococcique, pour admettre que le granulome périartériel serait un équivalent du nodule d'ASCHOFF et représenterait une réaction allergique à des toxi-infections spécifiques.

On peut rapprocher de cette façon de voir les observations de CLARK-KAPLAN, puis de RICH : des malades, ayant présenté des réactions d'hypersensibilité après sérothérapie, présentent des lésions histologiques de périartérite noueuse. Les travaux expérimentaux (RICH) montrent que ces lésions se constituent surtout après administration d'une association de sérum et de sulfadiazine.

Il convient toutefois d'insister sur le fait qu'au cours des angéites de ce genre, toutes les lésions se trouvent toujours à un stade

évolutif identique, alors que dans la maladie de Kussmaul on observe la coexistence de lésions d'âge évolutif bien différent. Il semble donc qu'on puisse dissocier, dans le cadre des angéites nécrosantes, un groupe d'angéites allergiques différentes des angéites de la maladie de Kussmaul.

Certains auteurs ont pensé que l'hypertension artérielle pouvait être génératrice de lésions du type périartérite noueuse. De fait, on peut trouver au cours d'hypertensions artérielles sévères des lésions assez analogues à celles de la maladie de Kussmaul. Cependant, aucun argument expérimental valable n'a pu être obtenu pour confirmer cette hypothèse.

Nous signalons encore la possibilité de créer des lésions du type périartérite après surcharge en sel et en désauxycorticostérone chez des rats néphrectomisés (SELYE).

Ces différentes théories font ressortir les caractéristiques spécifiques de la périartérite noueuse. La parenté anatomique, opposée à la divergence dans l'évolution des lésions; permet d'évoquer une notion de terrain particulier aux sujets qui développent une périartérite noueuse typique. Envisagée sous cet aspect, une hypothèse récente permettrait d'entrevoir de nouvelles orientations pathogéniques (BUCHANAN et coll.) : Un malade, soigné pour maladie de Waldenström, a présenté des lésions évidentes de périartérite noueuse à l'autopsie. Ce même malade présentait une anomalie chromosomique, une translocation 4-5 ; l'erreur génétique a pu être mise en évidence chez le fils et la soeur du malade, alors que le sérum de ces deux sujets ne comportait pas de dysglobulinémie. On pourrait entrevoir là un facteur terrain susceptible d'expliquer le génie évolutif de la maladie de Kussmaul.

7) EVOLUTION DE LA PERIARTERITE NOUEUSE

La périartérite noueuse comporte un pronostic sombre. Les statistiques actuelles permettent de constater des survies de durées très variables ; des formes de pronostic favorable n'ont été rapportées qu'exceptionnellement. La thérapeutique anti-inflammatoire, employée depuis une dizaine d'années, s'est avérée efficace dans un certain nombre d'observations.

A) Evolution spontanée

On a coutume de distinguer les formes aiguës et les formes chroniques de périartérite noueuse.

Les formes aiguës évoluent vers la mort d'un seul tenant, en moins de deux mois, parfois en quelques jours (cas d'un des deux malades de Kussmaul et Maier) (12, 21, 41).

Les formes chroniques ou prolongées évoluent par poussées entrecoupées de rémissions de durée variable (quelques mois à plusieurs années). Il est intéressant de citer les observations dont l'évolution était particulièrement longue. CONTRATTO (18) a signalé une évolution prolongée de dix-neuf ans, BERARDINELLI (6) une de vingt-cinq ans. NICAUD (1946) a relevé nombre de formes chroniques dans la littérature française : il insiste sur trois observations :

- une malade encore en vie quinze ans après le début (14),
- deux autres présentent respectivement une évolution de neuf et onze ans (50, 54).

Les formes prolongées se caractérisent toutes par l'absence de signes d'insuffisance rénale.

Entre ces deux formes évolutives, se groupent les formes intermédiaires d'une durée d'évolution qui varie entre six mois et deux ans. Cette évolution se fera sur un mode lentement progressif ou par petites poussées séparées par des améliorations transitoires.

L'échéance fatale survient à la suite des circonstances suivantes :

- cachexie progressive (46, 69),
- complications : accidents cérébraux (46), perforations digestives, infections, collapsus cardio-vasculaire. (12, 69).
- l'insuffisance rénale (coma urémique, cause de mort la plus fréquente(46,69))
- l'insuffisance cardiaque.

Le problème de la guérison spontanée doit être soulevé.

Des guérisons de périartérite noueuse ont été signalées ; elles ont toutefois été accueillies avec beaucoup de scepticisme. S'agit-il d'une rémission de longue durée ? S'agit-il d'une guérison vraie ? On ne peut répondre à ces questions. Certaines observations démontrent que les rechutes peuvent survenir après plusieurs années, analogues à celles du rhumatisme articulaire aigu.

L'évolution histologique ne comporte jamais de "restitutio ad integrum" de l'artère, mais la lésion aboutit à une cicatrisation fibreuse.

Bien des arguments permettent de penser que des lésions histologiques évolutives peuvent évoluer sans traduction clinique. C'est ainsi que sous des formes d'apparence aiguë on peut déceler souvent des atteintes fort anciennes déjà cicatrisées. Ces considérations rendent difficile l'interprétation d'une rémission ou d'une guérison.

De plus, les lésions parenchymateuses secondaires à l'ischémie comportent un pronostic qui leur est propre et qui est fonction de l'altéra-

tion du tissu noble.

B) Evolution traitée

C'est en 1950 que la cortisone fut utilisée pour la première fois dans le traitement de la périartérite noueuse.

En 1955, MALKINSON et WELLS ont publié le bilan de ce traitement à propos de 37 observations. Ils ont relevé :

- 12 décès dans un délai variant de quelques semaines à 2 ans ;
- 16 améliorations modérées avec rémission jusqu'à quinze mois ;
- 4 cas en traitement depuis des mois sans résultat net ;
- 3 cas de guérisons apparentes avec un recul de 2 à 3 ans ;
- 2 cas en traitement depuis 3 ans.

Il semble qu'on puisse attribuer une certaine efficacité aux corticoïdes, mais il est parfois difficile d'imputer les résultats favorables à ce traitement. A long terme, l'évolution de la maladie ne semble guère influencée (19).

Un travail plus récent de FROHNERT et SHEPS portant sur 130 cas de périartérite noueuse vus à la Mayo Clinic de 1946 à 1962, analyse les résultats de la corticothérapie d'une façon plus approfondie (29).

Le schéma (fig. IX) montre les courbes de survie obtenues chez les malades traités et chez les malades non traités. Dans le premier cas, la survie après cinq ans était de 48 %, dans le deuxième cas : de 13 % seulement.

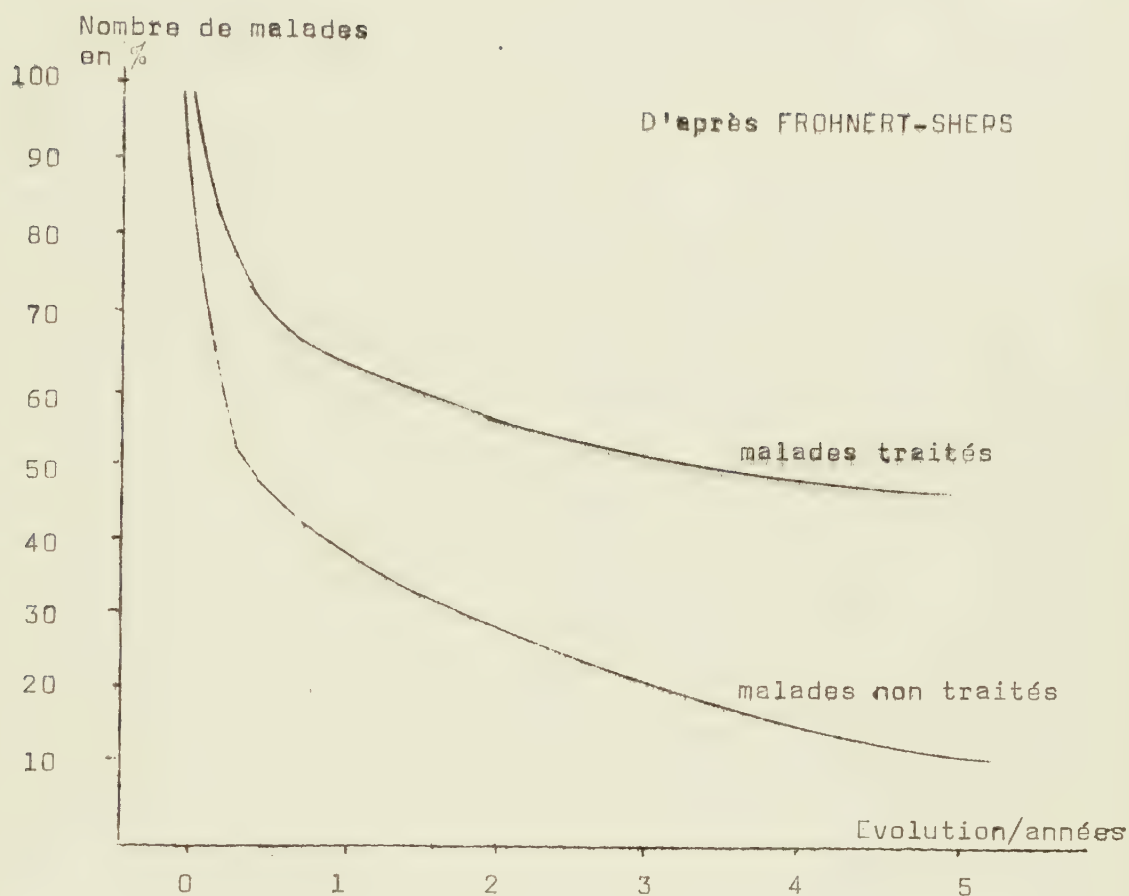


Figure IX

Les résultats obtenus chez les malades traités par les corticoïdes sont d'autant meilleurs :

- que ce traitement a été institué plus précocément ;
- que les malades n'ont présenté au début ni hypertension artérielle, ni insuffisance rénale.

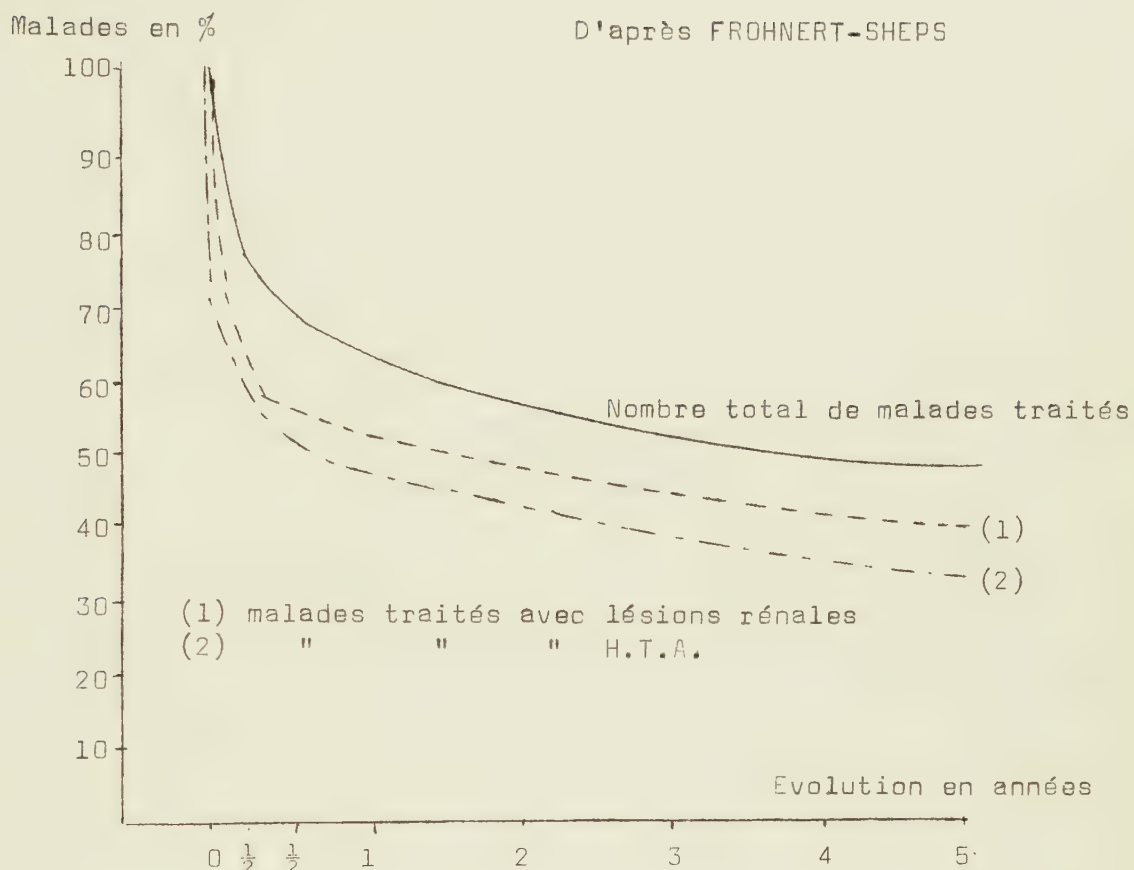


Figure X

Cette façon de voir est bien démontrée par les courbes de survie de la statistique de FROHNERT et SHEPS.

Les résultats de la cortisone s'expliquent par son action sur le

processus inflammatoire. Elle hâte l'évolution vers la fibrose. Les lésions à leur début sont plus favorablement influencées par la cortisone et permettent de conserver l'activité fonctionnelle de l'artère. Par contre, en cas d'atteinte anatomique évoluée, la cortisone , en hâtant l'extinction des réactions inflammatoires, entraîne une cicatrisation fibreuse souvent avec atteinte irrécupérable du vaisseau et avec lésions ischémiques parenchymateuses importantes.

L'efficacité du traitement par les corticoïdes semble donc directement liée à la précocité du diagnostic, ce qui permettrait d'expliquer l'irrégularité et l'inconstance des résultats.

Comme la corticothérapie agit en tant qu'agent anti-inflammatoire, on tend actuellement à adjoindre des antimalariques de synthèse. Des résultats intéressants ont été signalés dans quelques observations cortico-résistantes (5, 9, 10).

IV.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION

L'observation que nous avons rapportée présente des aspects particuliers qui lui confèrent son originalité et qui méritent d'être discutés.

1) Particularités symptomatiques

Le tableau clinique de la périartérite noueuse comprend des symptômes généraux qui s'associent le plus fréquemment à un syndrome rénal, cardiaque, neurologique ou digestif, plus accessoirement à des symptômes cutanés, pleuro-pulmonaires, articulaires. Dans la majorité des cas, plusieurs syndromes se trouvent groupés ; quelquefois un seul syndrome domine le tableau : c'est le cas de notre observation.

L'atteinte grave et diffuse du système nerveux périphérique contrastait avec l'atteinte discrète des autres appareils. Le foie semble avoir été touché : mais nous n'avons aucune preuve, puisque la positivité des tests hépatiques pourrait s'expliquer par l'altération du protéinogramme. Les poussées subictériques que la malade signale au début de l'affection, rentrent bien dans le cadre des descriptions habituelles, cependant elles n'ont pas pu être objectivées de façon certaine.

L'hypertrophie ventriculaire gauche décelée par la radiographie et l'électrocardiographie semble liée à la présence d'une hypertension artérielle pour laquelle on ne peut établir dans le cas particulier de lien avec la périartérite noueuse, étant donné que la malade était hypertendue

cinq ans auparavant et qu'elle est restée hypertendue malgré la rémission.

A aucun moment le rein ne semble avoir été touché par le processus morbide.

Dans notre observation, on peut donc bien parler d'une forme neurologique pure. Ces atteintes neurologiques se distinguent de celles d'autres origines par l'existence d'une atteinte sévère de l'état général ; si bien que polynévrite fébrile est devenue synonyme de maladie de Kussmaul. L'étude sémiologique des syndromes neurologiques de la périartérite noueuse montre cependant que les atteintes sont rarement symétriques et répondent plutôt à la définition de multinévrite.

Dans notre observation, en raison de l'existence d'une quadriplégie flasque très étendue, l'asymétrie des lésions nerveuses était masquée à l'examen clinique. Seul l'examen électro-neurologique a permis d'écarter le diagnostic de polynévrite alcoolique.

L'interrogatoire a permis de trouver une prédominance des douleurs et une boiterie précoce à gauche, mais on n'aurait pas pu accorder une valeur précise à ces signes, si l'excitation galvanique et si l'électromyogramme n'avaient pas fourni des éléments en faveur d'une atteinte prédominante à gauche. Ceux-ci furent alors suffisants pour parler de multinévrite et non plus de polynévrite, comme l'examen clinique aurait pu le laisser supposer.

Il faut donc une analyse sémiologique rigoureuse pour distinguer, dans les stades avancés, la polynévrite, atteinte bilatérale et symétrique, de la multinévrite (encore appelée mononévrite multiple) qui est une atteinte moins symétrique et dont la présence impose l'idée d'une périartérite noueuse.

2) Intérêt des études histologiques

Cinq contrôles anatomiques ont permis de bien documenter cette observation. La succession des biopsies musculaires constitue un véritable film qui reflète l'évolution de la maladie.

- La première biopsie montre des lésions de panartérite à différents stades évolutifs et des lésions dégénératives très importantes de la fibre musculaire elle-même.
- La deuxième biopsie montre des vaisseaux porteurs de signes évidents de périartérite noueuse et une atrophie neurogène et ischémique associée des fibres musculaires.
- Dès la troisième biopsie, on ne voit plus qu'une seule artère transformée en nodule fibreux. L'atteinte musculaire est toujours aussi sévère.
- Sur la quatrième biopsie, on ne trouve plus de lésions artérielles importantes.
- La cinquième biopsie a été pratiquée plus de sept ans après la première. Elle montre une atrophie musculaire très marquée. Curieusement, on trouve sur ces dernières coupes un élément inflammatoire centré sur une veine dont l'interprétation reste des plus délicates.

Les deux premières biopsies montraient une concordance entre la gravité du syndrome neurologique et celle de l'atteinte histologique.

La troisième biopsie (1960) annonce par les images de fibrose artérielle une stabilisation des phénomènes évolutifs. Mais deux ans après (1962), alors que la récupération fonctionnelle était presque parfaite, la biopsie montrait encore une atteinte musculaire sévère.

Enfin, le contrôle d'octobre 1967 révèle encore une atrophie myogène intense, contrastant avec l'absence d'amyotrophie à l'examen clinique. La présence d'une lésion évolutive est loin d'être rassurante en dépit de

l'état général florissant de la malade .

On peut se poser la question si les examens histologiques pouvaient laisser prévoir l'évolution si favorable de la maladie. Nous croyons pouvoir formuler une hypothèse concernant l'intégrité de la limitante élastique interne.

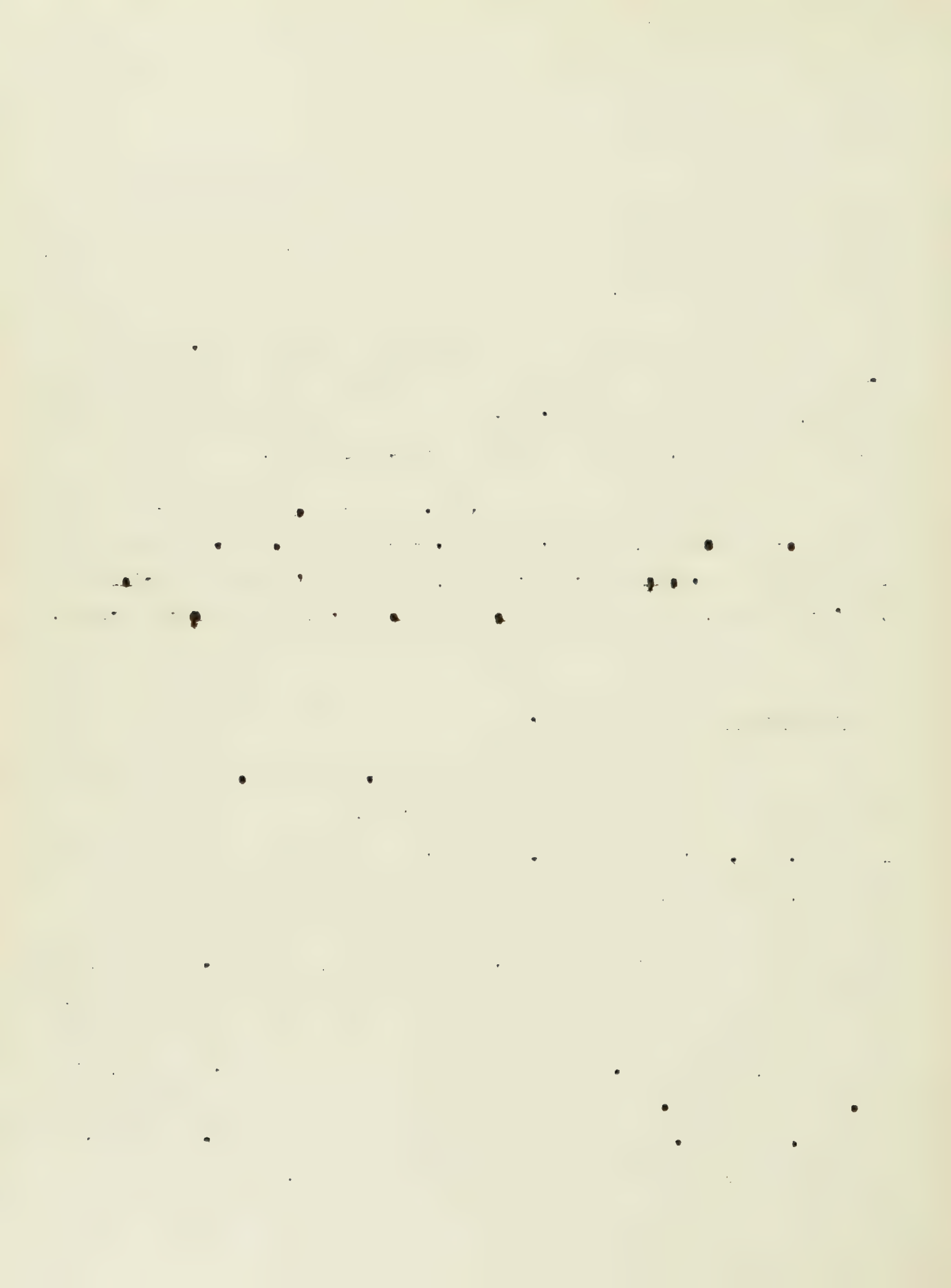
Toutes les études anatomo-pathologiques sur la périartérite noueuse insistent sur l'importance des lésions de cette limitante élastique interne, dont la destruction favorise la distension de la paroi vasculaire et, par conséquent, la formation des micro-anévrismes.

Il est possible que son intégrité, soulignée à deux reprises par le Docteur BRUNER, ait permis une recanalisation plus rapide des vaisseaux et la régénération partielle, mais satisfaisante du point de vue fonctionnel, de certains faisceaux musculaires et de troncs nerveux.

3) Considérations sur l'évolution

Nous avons recherché dans la littérature des cas dont l'évolution se rapproche de celle que nous avons observée.

- La régression d'une multinévrite ou d'une polynévrite est rarement signalée. Néanmoins, KUSSMAUL et MAIER ont observé, en l'espace de six mois, la régression des signes neurologiques chez un de leurs malades. STAMMLER a vu disparaître, en moins de deux mois, une polynévrite sévère ; LAMBERT a également observé la régression spontanée d'une quadriplégie. Dans ce dernier cas, il ne persistait plus, après trois ans, que des séquelles minimales. L'évolution ultérieure n'est pas connue. Cliniquement, c'est l'une des observations qui se rapproche le plus de notre cas ; anatomiquement elle s'en différencie cependant nettement puisque les lésions des fibres musculaires décelées par la biopsie étaient minimales.



Depuis la corticothérapie, la régression d'atteintes neurologiques est plus fréquemment rapportée, mais habituellement il s'agit de régressions fort incomplètes (GIARD - ROUTIERS ; GARCIN et LAMBERT). FROHNERT et SHEPS ont constaté une amélioration notable des signes de multinévrite dans 15 % des cas seulement. Ils n'ont pas donné plus de précisions de sorte que nous ignorons s'ils ont observé une évolution aussi favorable et prolongée que celle de notre cas. OLIVIER et ROUSSELOT ont assisté à la régression spectaculaire d'une quadriplégie chez une malade de 65 ans, traitée quotidiennement par 40 mg de Delta-cortisone, 0,30 gr. de chloroquine (doses identiques à celles reçues par Mme R.). Cette malade devait cependant décéder au cours d'une rechute, un an après l'atteinte initiale.

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés depuis vingt ans, des évolutions à la fois prolongées, sans rechutes et avec régression des signes neurologiques n'ont guère été observées. L'étude d'environ 1.000 observations rapportées dans la littérature, nous permet de penser que notre cas de périartérite noueuse est exceptionnel, par l'amélioration persistante et prolongée qui équivaut à une guérison clinique. Nous avons retrouvé un seul cas superposable au nôtre. BOUDIN et coll. ont publié, en 1965, l'observation d'un malade, qui, en 1955, à l'âge de 53 ans, a développé un syndrome sensitivo-moteur des quatre membres avec atteinte sévère de l'état général. Ces auteurs ont observé la régression de tous les signes après un traitement associant la cortisone, la chloroquine, une polyvitaminothérapie et une physiothérapie intensives. Néanmoins, en 1962, survient une rechute qui s'améliore rapidement avec le même traitement. En 1965, soit 10 ans après le début de la maladie, le malade en bon état général, travaille normalement ; les examens biologiques, pratiqués à cette date, sont normaux.

4) Interprétation de l'efficacité du traitement

On peut se demander dans quelle mesure le traitement cortisonique, associé aux antimalariques de synthèse, a déterminé l'évolution favorable chez notre malade. L'action thérapeutique n'a été que très lente : le mauvais état général, les douleurs, ont longtemps persisté sous traitement.

L'amélioration des signes neurologiques ne s'est dessinée qu'après quelques mois mais la lenteur de la régénération nerveuse est connue. Par contre, la vitesse de sédimentation, le taux des protéines sanguines se sont normalisés. bien avant l'amélioration clinique, démontrant ainsi l'efficacité de la thérapeutique.

Il faut, à notre avis, considérer l'évolution favorable dans son ensemble et, en comparaison des formes habituellement rapportées, il est permis de penser que la thérapeutique anti-inflammatoire prolongée a eu une influence capitale dans notre observation.

V.

C O N C L U S I O N S

1 - A propos d'une observation de périartérite noueuse, nous avons présenté les problèmes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques soulevés par cette maladie.

2 - Le tableau s'est présenté sous forme d'une polynévrite fébrile sévère atteignant les quatre membres, polynévrite qui d'après les examens électriques s'est avérée être en réalité une multiplexite.

3 - Les signes neurologiques ont complètement régressé au bout d'un an sous l'effet de la thérapeutique anti-inflammatoire ; la rémission dure depuis sept ans. Il s'agit là d'une évolution favorable inhabituelle, d'après les données de la littérature.

4 - Les étapes évolutives de cette observation ont été objectivées par cinq biopsies musculaires. L'hypothèse d'une recanalisation artérielle peut être évoquée devant la persistance de l'intégrité de la limitante élastique interne, et pourrait expliquer la régression des signes neurologiques.

5 - L'état florissant de la malade permettrait de parler de guérison, si n'était la biopsie la plus récente qui oblige à formuler des réserves et à envisager une rémission prolongée, sans que l'on puisse se prononcer sur l'avenir.

6 - Le traitement anti-inflammatoire par une association de delta-cortisone et d'antimalariques de synthèse semble avoir été responsable de l'évolution favorable.

VU

STRASBOURG, le 10 avril 1968

LE PRESIDENT DE THESE

Signé : J.STAHL.

VU ET APPROUVE

STRASBOURG, le 15 mai 1968

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé : J.CLAVERT.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ARKIN (A.): A clinical and pathological study of periarteritis nodosa.
Am. J. of Path., 6 (1930), pp. 401-426.
- 2) AUBERTIN (E.), LAVIGNOLLE (A.), MARTIN-DUPONT (Cl.), LOISEAU (P.) : Sur un cas de périartérite noueuse.
J. de Méd. de Bordeaux et du S.-O., 131 (1954), n° 4, p. 361.
- 3) BARRIERE (H.) : Périartérite noueuse.
Presse médicale, 70 (1962), p. 21-24.
- 4) BECKER (J.) : Porphyrie und Periarteritis nodosa in der Neurologie. 1 vol., 55 Springer Verlag, 1961.
- 5) BENHAMOU (E.), ALBOU (A.), CHICHE (J.-Cl.), GRIGUER (P.), SUDUCA (P.) : Périartérite noueuse ; échec d'un traitement cortisonique prolongé ; Succès immédiat de la nivaquine.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 71 (1955), Série 4, n° 19-20, p. 716-720.
- 6) BERARDINELLI (W.) : Le premier cas de périartérite noueuse observé au Brésil.
Presse Médicale, 41 (1933), n° 14, p. 280-283.
- 7) BERGOUIGNAN (M.), LAPORTE (G.) : Manifestations nerveuses périphériques des collagénoses.
L'Hôpital, 55 (1967), p. 387-394.
- 8) BONFILS (S.) : Les manifestations viscérales et abdominales de la périartérite noueuse.
Rev. du Prat., 8 (1958), p. 3249-51.
- 9) BOUDIN (G.) : Complications neurologiques de la périartérite noueuse.
Rev. du Prat., 8 (1958), n° 26, p. 3231-3237.
- 10) BOUDIN (G.), PEPIN (B.), WEILLER (J.), ALLIOT (B.), VERNANT (Cl.) : Multinévrite à rechutes au cours d'une périartérite noueuse ; réflexions à propos de quelques observations récentes.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 116 (1965), n°11, pp. 1131-1135.

- 11) BOURGUIGNON (A.) : Un symposium consacré à la Maladie de Kussmaul.
Sem. des Hôp. de Paris, 28 (1952), n° 3, p. 106-107.
- 12) BRONISCH (F.W.) : Symptomblockierung einer Polyneuritis bei Periarteritis nodosa.
Nervenartz, 33 (1962), p. 34-36.
- 13) BUCHANAN (J.G.), SCOTT, Mc LACHLAN, SMITH, RICHMON, NORTH : A chromosome translocation in association with periarteritis nodosa and Macroglobulinemia.
Amer. J. of Medicine, 42 (1967), p. 1003-10.
- 14) CATHALA (J.), Mlle BOEGNER : Sur un syndrome de cachexie fébrile avec pseudo-rhumatisme, oedèmes pseudo-phlegmoneux, exanthème et polynévrite, paraissant devoir être rattaché à la périartérite noueuse.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris (1928), n° 37, p. 1811-1815.
- 15) CHANTRAINE (A.), DELWAIDE (J.P.) : Aperçu des techniques modernes de l'électro-diagnostic.
Rev. Méd. de Liège, 12 (1967), p. 6651-58.
- 16) CLAUSSE (S.) : De la périartérite noueuse à forme neurologique.
Thèse Toulouse, n° 91 (1955), 48 p., Impr. Régionale.
- 17) CONARD (V.), DESNEUX (J.-J.), BASTENIE (P.-A.) : Un cas de périartérite noueuse traité à la cortisone.
Acta Clin. Belgica (1951), n° 6, p. 244-250.
- 18) CONTRATTO (A.-W.) : Periarteritis nodosa. Report of two cases, one with special reference to sensitivity factors.
Arch. of Int. Med., 80 (1947), n° 5, p. 567-78.
- 19) COUNCIL BY THE COLLAGEN DISEASES AND HYPERSENSITIVITY PANEL : Treatment of periarteritis nodosa with cortisone. Result after three years Report to the medical research.
Brit. Med. J., 1 (1960), p. 1399-1400.
- 20) CZICKELI (H.) : Das Krankheitsbild der neuritischen Form der Periarteritis nodosa.
Wien. Med. Wschr., 104 (1954), n° 40, p. 801-802.
- 21) DEBRE (R.), LEROUX (R.), LELONG (M.), Mlle GAUTHIER-VILLARS : La première observation française de périartérite noueuse ; un cas de maladie de Kussmaul chez un enfant.
Bull. & Mém. de Soc. Méd. Hôp. Paris, 52 (1928), 3° série, pp. 165-179.

- 22) DELARUE (J.), CIVATTE (J.) : Etude anatomique de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 8 (1958), p. 3207-3219.
- 23) DEPARIS : Périartérite noueuse ; maladie de Kussmaul.
J. Méd. Bordeaux et du S.-O., 184 (1957), n° 1, p. 1-8.
- 24) DI MATTEO (J.), SLAMA (B.) : Les manifestations cardio-vasculaires de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 8 (1958), p. 3221-30.
- 25) DOMART (A.), AUGUIER (L.), HAZARD (J.), COTTENOT (F.), ABASTENO (M.), GENTILINI (M.) : Périartérite noueuse à évolution chronique, suivie depuis 14 ans ; survenue d'un diabète sucré non acidotique avant toute corticothérapie à la treizième année d'évolution.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. Hôp. de Paris, 77 (1961), série 4, p. 448-61.
- 26) ESHOUGUES (d' J.R.), JORDA (M.) : Une forme douloureuse pure de la périartérite noueuse.
Presse Méd., 60 (1952), n° 30, p. 646.
- 27) FABRE (J.), FAMILIADES (J.) : Conceptions modernes des périartérites noueuses. Réflexions critiques à propos de sept observations anatomo-cliniques.
Rev. de Méd. de Toulouse, 3 (1957), n° 8, p. 637-650.
- 28) FAHRLANDER (H.), KLINGLER (M.) : Periarthritis nodosa und Nervensystem.
Deutsche Med. Wschr., 79 (1954), n° 24, p. 952-954.
- 29) FROHNERT (P.-P.), SHEPS (S.G.) : Long term follow - up study of periarthritis nodosa.
Am. J. of Med., 43 (1967), p. 8-14.
- 30) GARCIN (R.) : Maladies du collagène et neurologie.
Lille Médical, 10 (1965), p. 1175-92.
- 31) GARCIN (R.), GODLEWSKI (S.), GRUNER (J.), LAPRESLE (J.), LAMBERT (P.) : Sur les formes polynévritiques et multinévritiques de la périartérite noueuse. Etude de sept observations inédites.
Annales de Médecine, 56 (1955), n° 2, p. 113-47.
- 32) GARCIN (R.), MALLARME (J.), RONDOT (P.) : Névrite dysglobulinémique.
Presse Médicale, 70 (1962), p. 111-114.

- 33) GAUTIER (J.C.) : La biopsie musculaire.
Rev. Praticien, 14 (1964), n° 5, p. 487-95.
- 34) GIARD (P.), ROUTIERS (G.), CHOTEAU (P.), DANES (J.), VILLAIN (B.) :
Polynévrites et périartérite noueuse ; à propos de trois cas.
J. Sci. Med. Lille, 81 (1963), p. 303-315.
- 35) GRAVELEAU (J.), ROBAIN (O.) : Manifestations neurologiques de la péri-
artérite noueuse.
Progrès Médical, 90 (1962), p. 729-734.
- 36) GUERIN (F.) : Périartérite noueuse.
France Médicale, 22 (1959), n° 1, p. 13-21.
- 37) HABIB (R.) : Sur les aspects histologiques de la périartérite noueuse.
A propos de six cas personnels.
Annales de Médecine, 56 (1955), n° 4, p. 352-436.
- 38) HABIB (R.) : Rapports entre la périartérite noueuse, les autres artéri-
tes nodulaires et les maladies du collagène.
Annales de Médecine, 56 (1955), n° 5, p. 496-535.
- 39) HARRIS (A.W.), LYNCH (G.W.), O'HARE (J.P.) : Periarthritis nodosa.
Arch. of int. Med., 63 (1939), p. 1163-1182.
- 40) HURIEZ (Cl.), DESMONDS (F.), BENOIT (M.) : Périartérite noueuse, très
améliorée par antibiocoorticothérapie.
Bull. de Soc. Franç. Dermato., 70 (1963), p. 740.
- 41) HUTINEL (J.), COSTE (F.), ARNAUDET (A.) : Périartérite noueuse de
Kussmaul ; forme spléno-intestinale.
Bull. et Mém. de Soc. Méd. Hôp. de Paris (1930), n° 2, p. 46-57.
- 42) KERNOHAN (J.W.), WOLTMANN (H.W.) : Periarthritis nodosa ; a clinical
and pathologic study with special reference to the nervous
system.
Arch. of Neuro. and Psych., 39 (1938), n° 4, p. 653-686.
- 43) KNOWLES (H.C. Jr), ZEEK (P.M.), BLANKENHORN (M.A.) : Study on necroti-
zing angitis.
Arch. of int. Medicine, 92 (1953), n° 6, p. 789-805.
- 44) KOURILSKY (R.), GARCIN (R.), BERTRAND (I.), HINGLAIS (A.) : Périartérite
à évolution lente et récidivante avec manifestations médullo-
névritiques.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris (1938), p. 1781-98.

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

Arch. of int. Medicine, 72 (1953), no. 6, p. 782-882.
Epidemiologic, 24 (1953), no. 1, p. 11-21.
(...): Study on necrotic-

- 45) KUSSMAUL (A.), MAIER (R.) : Über eine bisher nicht beschriebene eigentümliche Arterienerkrankung, die mit Morbus Brighti und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht.
Deutsches Arch. für Klin. Med. , 1 (1866), n° 23, p. 489-518.
- 46) LAMBERT (P.) : Contribution à l'étude de la périartérite noueuse.
Thèse Paris, 1957, 234 p., Maloine Edit.
- 47) LAMBERT (P.P.), COERS (C.), NAETS (J.P.) : Un cas de périartérite noueuse traité par ACTH.
Acta clinica belgica, 6 (1951), fasc. 3, p. 222-234.
- 48) LAPRESLE (J.) :
Ce qu'on peut attendre d'une biopsie musculaire ; étude de 150 cas.
Sem. Hôp. Paris, 58 (1957), p. 3402-11.
- 49) LIEVRE (J.A.), Mme LIEVRE, HUBAULT(A.) : Maladies du collagène. Exposé historique et critique.
Sem. Hôp. Paris, 23 (1953), n° 3, p. 47-56.
- 50) MACAIGNE (M.), NICAUD (P.) : Périartérite noueuse à forme chronique.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris (1930), n° 14, p. 665-674.
- 51) MARINESCO (G.), PAULIAN (D.), DRAGANESCO (S.) : Contribution à l'étude de la périartérite noueuse.
Presse Médicale (1923), n° 91, p. 949-952.
- 52) MULLER (H.) : Zur Erkennung der Periarteritis nodosa.
Münch. Med. Wschr. , 104 (1962), p. 1721-26.
- 53) NICAUD (P.) : Périartérite noueuse ; maladie de Kussmaul.
Masson & cie, éd., 1 vol., 125 p., Paris, 1946.
- 54) NICAUD (P.), LAFITTE (A.) : Périartérite noueuse ; reprise évolutive.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 59 (1943), n° 22, p. 284-88.
- 55) NOEL (R.) : Documents cliniques et histo-pathologiques personnels.
Acta clinica belgica (1951), fasc. 3 ; p. 203-221.
- 56) NOEL (R.) : Contribution à l'étude de la périartérite noueuse. Revue littéraire clinique.
Acta clinica belgica, 6 (1951), n° 3, p. 165-202.
- 57) NUZUM (J.W. Jr), NUZUM (J.W. Sen.) : Polyarteritis nodosa. Statistical review of 175 cases from the literature and report of a "typical case".
Arch. of int. Med., 94 (1954), n° 6, p. 942-955.

- 58) OLIVIER (J.), ROUSSELOT (J.) : Un cas de périartérite noueuse.
Rev. Méd. Normande, 2 (1960), n° 2, p. 110.
- 59) PAUTRIER (L.M.) : Maladies du collagène.
Presse Médicale, 60 (1952), n° 9, p. 173-174.
- 60) RICHET (G.), HABIB (R.) : Les formes rénales de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 8 (1958), p. 3242-3243.
- 61) RIMBAUD (P.) : Les manifestations cutanées de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 8 (1958), n° 28, p. 3239-41.
- 62) RISER (M.), GAYRAL (L.), TURNIN (S.) : Les polynévrites de la périartérite noueuse.
Toulouse Médical, 60 (1959), p. 619-628.
- 63) RISER (M.), GERAUD (J.), GLEIZES (L.) : Etude anatomo-clinique d'un cas de périartérite noueuse à forme neurologique.
Rev. Neuro., 92 (1955), n° 6, p. 523-32.
- 64) RISER (M.), GERAUD (J.), RIBAUD (J.), GLEIZES (L.) : Périartérite noueuse à forme neurologique.
Rev. Neuro., 91 (1954), p. 384-87.
- 65) ROGER (H.), POURSINES (Y.), ROGER (J.) : Les aspects neurologiques de la périartérite noueuse.
Rev. Neuro., 92 (1955), n° 6, p. 430-64.
- 66) ROSKAM (J.), LECOMTE (J.), VAN CAUWENBERGE (H.) : Observation d'un cas de périartérite noueuse, traité par l'aspirine avec dosage des corticoïdes urinaires.
Acta clinica belgica, 6 (1951), p. 235-43.
- 67) SHEDROW (A.) : Etude clinique de la périartérite noueuse.
Sém. Hôp. Paris, 29 (1953), n° 4, p. 170-76.
- 68) SIGUIER (Fred), DETOURNE (Cl.), KAHN (M.F.) : Tableau général et place nosologique de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 8 (1958), n° 28, p. 3197-3205.
- 69) STAMMLER (A.) : Klinik, Pathologie und Probleme der Periarteritis nodosa des Nervensystems
Dr Hüthig Verlag - Heidelberg und Frankfurt, 1 vol., 153 p., 1958.

- 70) TEMINE (P.), PRIVAT (Y.) : Une périartérite noueuse longtemps méconnue par les généralistes.
Bull. de Soc. Franç. Dermato., 70 (1963), n° 1, p. 15-17.
- 71) TERRASSE (J.), RAMPON (J.), MOINADE (S.), SOLE (P.) : Sur la forme nerveuse de périartérite noueuse.
Gaz. Méd. de France, 67 (1960), n° 2, p. 153-58.
- 72) THIERS (H.), COLOMB, MOULIN (G.), CUFFIA (Cl.), BLED (J.) : Périartérite noueuse diagnostiquée à l'occasion d'un livedo racemosa. Apparition récente d'une paralysie cubitale.
Bull. de Soc. Franç. de Dermato., 70 (1963), n° 5, p. 128.
- 73) TURIAT (J.), BASSET (Mme F.) : Aspects cliniques et témoignages histopathologiques des manifestations respiratoires de la périartérite noueuse.
Rev. Praticien, 16 (1966), n° 3, p. 363-80.
- 74) VARAY (A.), MALLARME (J.), HARTMANN (L.), ORCEL (L.), ROLLAND (J.), BLERY (M.) : Cryoglobulinémie au cours d'une périartérite noueuse avec purpura, hypertension artérielle et hépatomégalie. Etude clinique, biologique et anatomique.
Presse Méd., 71 (1963), n° 15, p. 763-66.
- 75) WAROT (P.), DELAHOUSSE (J.), MEIGNIES (J.), LELIEVRE (M.) : Les formes neurologiques périphériques de la périartérite noueuse.
Lille Médical, 7 (1962), p. 1070-1076.
- 76) WILLENS (S.L.), GLYNN (J.) : Hypertensive and non hypertensive periarteritis nodosa.
Arch. of Int. Med., 88 (1951), n° 1, p. 51-60.
- 77) ZIMMERMANN (H.J.), KLEITSCH (W.P.), GREENE (A.M.), McFADDEN (H.F.) : Periarthritis nodosa producing intussusception.
Arch. of Int. Med., 94 (1954), p. 264-71.

